

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1957

THÈSE

483
N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Hubert THIRIEZ

Interne Médaille d'argent des Hôpitaux de Paris

Licencié ès-Sciences

Né le 29 Août 1924, à Loos (Nord)

Présentée et soutenue publiquement le

195

La notion de sexe chromatinien : rapports avec le sexe génétique

Application à 27 cas
d'insuffisance gonadique et d'intersexualité

Président : M. LAMY, Professeur

PARIS

IMPRIMERIE R. FOULON

29, RUE DEPARCIEUX, 29

1957

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Nom du Candidat : THIRIEZ

Prénom : HUBERT

Date de soutenance :

Numéro d'ordre :

(Ces deux mentions seront complétées par le Service de la Bibliothèque)

THIRIEZ (HUBERT). — La notion de sexe chromatinien : rapports avec le sexe génétique. Application à 27 cas d'insuffisance gonadique et d'intersexualité. — Paris, Imp. R. Foulon, 1957, in-8°, 75 p., 10 fig.

(Thèse Médec. (Etat), Paris, 1957, N°).

THIRIEZ (HUBERT). — La notion de sexe chromatinien : rapports avec le sexe génétique. Application à 27 cas d'insuffisance gonadique et d'intersexualité. — Paris, Imp. R. Foulon, 1957, in-8°, 75 p., 10 fig.

(Thèse Médec. (Etat), Paris, 1957, N°).

THIRIEZ (HUBERT). — La notion de sexe chromatinien : rapports avec le sexe génétique. Application à 27 cas d'insuffisance gonadique et d'intersexualité. — Paris, Imp. R. Foulon, 1957, in-8°, 75 p., 10 fig.

(Thèse Médec. (Etat), Paris, 1957, N°).

THIRIEZ (HUBERT). — La notion de sexe chromatinien : rapports avec le sexe génétique. Application à 27 cas d'insuffisance gonadique et d'intersexualité. — Paris, Imp. R. Foulon, 1957, in-8°, 75 p., 10 fig.

(Thèse Médec. (Etat), Paris, 1957, N°).

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1957

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Hubert THIRIEZ

Interne Médaille d'argent des Hôpitaux de Paris

Licencié ès-Sciences

Né le 29 Août 1924, à Loos (Nord)

Présentée et soutenue publiquement le

195

La notion de sexe chromatinien : rapports avec le sexe génétique

Application à 27 cas d'insuffisance gonadique et d'intersexualité

Président : M. LAMY, Professeur

PARIS

IMPRIMERIE R. FOULON

29, RUE DEPARCIEUX, 29

1957

DOYEN HONORAIRE :

M. Baudouin

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Baudouin, Bénard (H.), Brocq, Cadenat, Carnot, Chabrol, Champy, Chevassu, Debré (R.), Delbet, Donzelot, Gastinel, Guillaïn, Halphen, Harvier, Laroche (G.), Laubry, Lemaître, Lévy-Solal, Lhermitte, Lian, Loeper, Marion, Mathieu, Mocquot, Mondor, Mulon, Olivier (E.), Richet (Ch.), Sannié, Sézary, Tanon, Velter.

DOYEN Léon BINET
Membre de l'Institut

ASSESSEUR Jean VERNE

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	CORDIER (G.)
Anatomie pathologique	DELARUE (A.)
Bactériologie	FASQUELLE
Biologie appliquée à l'Education physique et aux sports	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale	FAUVERT
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Carcinologie	OBERLING (C.)
Chimie médicale	JAYLE (M.-F.)
Cliniques chirurgicales	Hôtel-Dieu MÉNÉGAUX (G.)
	Broussais DE GAUDART-D'ALLAINES (F.)
	Salpêtrière MOULONGUET
	Cochin QUÉNU (J.)
Clinique chirurgicale réparatrice et orthopédique	MERLE D'AUBIGNÉ (R.)
Clinique de cardiologie	MOUQUIN (M.)
Clinique de chirurgie infantile et d'orthopédie	FÈVRE (M.)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire	MONOD (R.)
Clinique de la tuberculose	BERNARD (Et.)
Clinique de neuro-chirurgie	PETIT-DUTAILLIS (D.)
Clinique de puériculture	LELONG (M.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	DEGOS (R.)
Clinique des maladies du sang	CHEVALLIER (P.)
Clinique des maladies du système nerveux	ALAJOUANINE (T.)
Clinique des maladies des enfants	CATHALA
Clinique des maladies infectieuses	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale	DELAY (J.)
Clinique gynécologique	FUNCK-BRENTANO (P.)
Cliniques médicales	Hôtel-Dieu BARIETY
	Bichat JUSTIN-BESANÇON
	Cochin MOREAU (R.)
	Broussais DE GENNES (L.)
Clinique médicale d'hydro-climatologie thérapeutique	DEBRAY (Ch.)
Clinique médicale propédeutique	PASTEUR VALLERY-RADOT (L.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition	BOULIN (R.)
Cliniques obstétricales	Tarnier LANTUÉJOUL (P.)
	Baudelocque VARANGOT
	Port-Royal LACOMME (M.)
Clinique ophtalmologique	RENARD
Clinique oto-rhino-laryngologique	AUBIN (A.)
Clinique physio-pathol. des problèmes alimentaires	HAMBURGER
Clinique psychiatrique infantile	HEUYER (C.)
Clinique rhumatologique et sociale	COSTE (F.)
Clinique stomatologique	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale	SÈNÈQUE (J.)
Clinique thérapeutique médicale	LEMAIRE (A.)
Clinique urologique	FEY (B.)

Embryologie	GIROUD (A.)
Génétique médicale	LAMY (M.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	SOULIÉ
Histologie	VERNE (J.)
Hygiène et clinique de la première enfance	TURPIN
Hygiène et médecine préventive	JOANNON (C.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	PIÉDELIEVRE (R.)
Parasitologie et histoire naturelle médicale	GALLIARD (H.)
Pathologie chirurgicale	SICARD
Pathologie exotique	LAVIER (G.)
Pathologie expérimentale et comparée	LENÈGRE (J.)
Pathologie humorale et immunologie expérimentale	MERKLEN (F.-P.)
(chaire à titre personnel)	
Pathologie médicale	BARIÉTY (M.)
Pathologie et thérapeutiques générales	GARCIN (J.)
Pédiatrie sociale	MARIE (J.)
Pharmacologie et matière médicale	HAZARD (R.)
Physico-chimie médicale (chaire à titre personnel)	DOGNON (A.)
Physiologie	BINET (L.)
Physique médicale	STROHL (A.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale	PATEL (J.)
Thérapeutique	BROUET

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES ET AGREGES

MM.	MM.
Anatomie	Obstétrique
- DELMAS (A.) <i>pr. s. ch.</i> - DEBEYRE (J.) - OLIVIER - CABROL	- MORIN (P.) - RAVINA (J.) - LELORIER - ROBEY
Anatomie pathologique	Ophthalmologie
- GAUTHIER-VILLARS (Mlle P.) <i>pr. s. ch.</i> - BUSSER (F.) - GOUYGOU (Ch.)	- DESIGNES (P.) - BRÉGEAT
Bactériologie	Orthopédie
- NÉVOT (A.) - CHRISTOL	JUDET (R.)
Biochimie médicale	Oto-rhino-laryngologie
- ETTORI (J.) <i>pr. s. ch.</i> - OLONOVSKI (J.) - SCHAPIRA - DESGREZ (P.)	- AUBRY (M.) - MADURO (M.)
Biologie médicale	Parasitologie
BOURLIÈRE (F.)	- CHABAUD (A.) - BRUMPT (L.)
Dermato-syphiligraphie	- ABOULKER (P.) - BAUMANN (J.) - GOSSET (J.) - LAURENCE (G.) - LORTAT-JACOB (J.) - OLIVIER (Cl.) - POILLEUX (F.) - VERNE (J.-M.)
Embryologie	Pathologie chirurgicale
TUCHMANN	- BARCAT - CAUCHOIX - DUBOST - FAUREL - FLABEAU - GERMAIN - MATHEY - THOMERET
Histologie	
- BULLIARD (H.) <i>pr. s. ch.</i> - COIJARD	
Hydrologie	
CORNET	
Hygiène	
- BOYER (J.) <i>pr. s. ch.</i> - DEPARIS (M.) <i>pr. s. ch.</i>	
Maladies infectieuses	
BASTIN	
Médecine légale et du travail	
- DEROBERT (L.) <i>pr. s. ch.</i> - GAULTIER (M.) - HADENGUE (A.) - ALBAHARY	
Neurochirurgie	
DAVID (M.)	
Neurologie	
LHERMITTE	
Obstétrique	
- GRASSET (J.) - LEPAGE (F.) - MERGER (R.)	- Pathologie expérimentale - MAURICE - LOEPER (J.) - Pathologie médicale - BERNARD (J.) - BOUDIN (G.) - CASTAIGNE (P.) - CONTE (M.) - DOMART (A.)

	MM.		MM.
Pathologie médicale	LAMOTTE (M.)	Physiologie . . .	BARJETON (D.) <i>pr. s. ch.</i>
	LAROCHE (Cl.)		PARROT (J.) <i>pr. s. ch.</i>
	MILLIEZ (P.)		DEJOURS (P.)
	PÉQUIGNOT (H.)	Physique médicale	DJOURNO (A.) <i>pr. s. ch.</i>
	PERRAULT (M.)		GOUGEROT (L.) <i>pr. s. ch.</i>
	RAMBERT (P.)	Pneumo- phtisiologie . . .	KREIS (B.)
	THIEFFRY (St.)		
	TURIAF (J.)	Psychiatrie . . .	BARUK
	BOUVIER		PICHOT
	BRICAIRE	Psychiatrie infantile	MICHAUX (Z.)
	BRISAUD		
	DEROT	Rhumatologie . .	DELBARRE
	MALREZ	Stomatologie . .	CHAPUT (Mme A.)
Pédiatrie	ROYER		CERNÉA (P.)
	WOLFROMM	Thérapeutique . .	CHASSAGNE
			PERRAULT
Pharmacologie . .	JOSEPH (R.)	Urologie	KUSS (R.)
	POLONOVSKI (Cl.)		
	MOZZICONACCI		
	CHEYMOL (J.) <i>pr. s. ch.</i>		
	LÉVY (Mlle J.) <i>pr. s. ch.</i>		

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

	MM.		MM.
Clinique chirurgicale . . .	AMELINE (A.)	Clinique médicale	KOURILSKY (R.)
	HUGUIER (J.)		MARCHAL (G.)
	LÉGER (L.)	Clinique obstétricale . . .	ESCALLE (G.)
	PADOVANI (P.)		MAYER (M.)
	ROUX (M.)	Clinique ophtalmologique	OFFRET (G.)
Clinique médicale	RUDLER (J.C.)		
		Clinique urologique	COUVELAIRE (R.)
	DREYFUS (Gilbert)		
	HAGUENAU (M.) <i>pr.s.ch.</i>		

Secrétaire général de la Faculté M. MOREL (J.)
 Secrétaire Mlle CHAINTREUIL (G.)

Conservateur, chargé de la direction M. le Docteur HAHN (A.)
 Conservateur Mlle GOICHON
 Bibliothécaires { Mlles DUMAITRE (P.), LAURENT (H.),
 LE NOIR (G.), QUIÉVREUX (E.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A CHRISTIANE

A HUBERT, FREDERIC ET FRANCK

A MA MERE

A TOUTE MA FAMILLE

ET

A MES AMIS

A MON MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR MAURICE LAMY

Professeur à la Faculté de Médecine
Médecin de l'Hôpital des Enfants Malades
Commandeur de la Légion d'Honneur

*Qui m'a fait découvrir et aimer
la pédiatrie et la génétique, avec
l'assurance de ma reconnaissance
et de ma respectueuse affection.*

A MON MAITRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR LELONG

Professeur à la Faculté de Médecine
Médecin des Hôpitaux
Officier de la Légion d'Honneur

*Dont l'enseignement et l'appui
bienveillant m'ont toujours été si
précieux, en témoignage de ma pro-
fonde admiration et de mon respec-
tueux dévouement.*

A MES MAÎTRES DANS LES HOPITAUX

INTERNAT :

MONSIEUR LE PROFESSEUR SOULIE

MONSIEUR LE PROFESSEUR MICHAUX

MONSIEUR LE DOCTEUR PERON

MONSIEUR LE DOCTEUR CLÉMENT LAUNAY

EXTERNAT :

MONSIEUR LE PROFESSEUR BROUET

MONSIEUR LE PROFESSEUR COSTE

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ MAYER

MONSIEUR LE DOCTEUR SAUVE

MONSIEUR LE DOCTEUR BOLGERT

MONSIEUR LE DOCTEUR SALLET

A qui je dois tant ; leur enseignement irremplaçable et leurs conseils si précieux ont toujours été accompagnés d'une affectueuse bienveillance.

A TOUS MES MAITRES

MONSIEUR LE PROFESSEUR DEBRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ GILBERT DREYFUS

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ JOSEPH

*Dont l'exemple et les conseils
ont été mes meilleurs guides.*

MONSIEUR LE DOCTEUR AUSSANAIRE

*En témoignage de ma respec-
tueuse affection.*

MONSIEUR LE DOCTEUR ROSSIER

MONSIEUR LE DOCTEUR VIALATTE

MONSIEUR LE DOCTEUR TRICOT

MONSIEUR LE DOCTEUR DI MATTEO

MONSIEUR LE DOCTEUR ALISON

MONSIEUR LE DOCTEUR NOUAILLE

MONSIEUR LE DOCTEUR BUGE

A MES MAITRES
DE LA FACULTE DES SCIENCES DE PARIS

A CEUX QUI ONT BIEN VOULU
ME FAIRE PROFITER, POUR CE
TRAVAIL, DE LEUR EXPÉRIENCE
ET DE LEURS CONSEILS, EN
PARTICULIER :

MADAME M. GANS

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ NEZELOF

MONSIEUR LE DOCTEUR FREZAL

Données préliminaires

LITTRÉ définit la sexualité comme « l'ensemble des attributs anatomiques et physiologiques qui caractérisent chaque sexe ». A la lumière des connaissances actuelles sur la différenciation sexuelle et les faits d'intersexualité, il semble utile de tenter un classement de ces « attributs » ; on aboutit ainsi à distinguer différentes acceptions de la notion de sexe, concordantes chez les individus normaux, et dont la discordance éventuelle permet d'établir un classement logique des diverses anomalies génitales. Cela nous permettra aussi de situer le sexe génétique au milieu des autres composantes de la sexualité avant de décrire les techniques qui en rendent possible la détermination.

Nous envisagerons ces diverses acceptions de la notion de sexe en nous référant surtout aux travaux de MONEY et HAMPSON d'une part, de J. VAGUE d'autre part, et en ne conservant parmi elles que celles qui nous paraissent indispensables à notre propos.

a) SEXE GENETIQUE

Déterminé dès l'union de l'ovule et du spermatozoïde, il se confond avec *la constitution chromosomique de l'individu*. Rappelons que tout ovule produit par une femme normale est porteur, en plus de 23 *autosomes*, d'un chromosome X, *chromosome sexuel ou hétérochromosome* ; en revanche, il existe à ce point de vue deux types de spermatozoïdes, les uns porteurs d'un chromosome X, les autres d'un chromosome Y (sans compter naturellement les 23 autosomes toujours présents. Que ce nombre, haploïde, des autosomes soit égal à 23 ou à 22 importe peu en ce qui concerne la détermination du sexe) (fig. 1).

Ainsi, un ovule quelconque verra son sexe génétique déterminé par le type du spermatozoïde fécondant. Suivant que celui-ci portera X ou Y, l'œuf aura la constitution XX — destinée à produire une fille — ou XY, destinée à produire un garçon. Et tout au long du développement embryonnaire, chaque cellule reproduira la constitution génétique de l'œuf originel.



FIG. 1. — Les 48 (ou 46) chromosomes humains.
Moelle osseuse

Dans ces conditions, le problème paraît très simple, avec seulement deux éventualités possibles :

- Sexe génétique femelle ou XX ;
- Sexe génétique mâle ou XY.

Cette simplicité n'est peut-être qu'apparente ; tout au moins est-on tenté de le penser quand on considère les faits observés chez les Diptères grâce au matériel exceptionnel que représente la drosophile. On a pu constater chez cet insecte, à la suite de phénomènes de non-disjonction des hétérochromosomes au mo-

ment de la méiose, des individus présentant une constitution chromosomique aberrante :

- XO mâles normaux ;
- XX/Y femelles normales ;
- XX/X « superfemelles »...

Ainsi, parallèlement aux oscillations de la *balance génique* (nombre de chromosome X par lot d'autosomes, [schéma 1]), on observera tous les types d'individus, du « supermâle » à la « superfemelle », en passant par les intersexués. On a pu voir aussi que le chromosome Y n'avait par lui-même aucun effet sur la détermination du sexe.

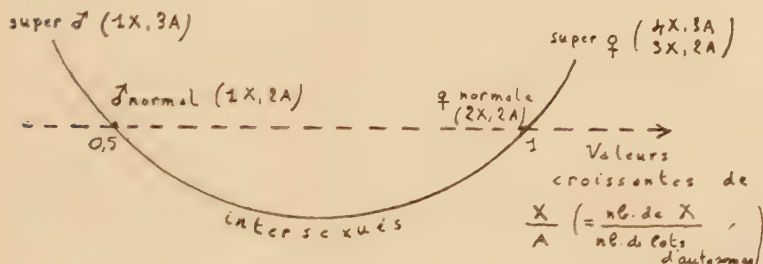


SCHÉMA 1. — Théorie de la détermination du sexe par balance génique

Chez l'homme, l'étude cytologique, rendue très difficile par le grand nombre des chromosomes, n'en est qu'à ses premiers pas. On ne connaît donc rien de ce qui se passe peut-être quand un spermatozoïde porteur de X s'unit à un ovule anormal XX, ou quand un spermatozoïde dépourvu de chromosome sexuel féconde un ovule normal. Il est donc impossible actuellement de connaître la part respective de X ou de Y dans la sexualité humaine, et de savoir si certaines anomalies sexuelles sont dues à un dérèglement de la balance génique. Le développement des techniques modernes, en particulier l'observation des tissus humains en culture, permettra sans doute de répondre à ces questions. Pour le moment, il faut limiter le sexe génétique à deux éventualités: sexe femelle XX - sexe mâle XY.

Ainsi, le sexe de l'individu est normalement déterminé dès la fécondation ; de ce moment jusqu'à l'accomplissement du sujet adulte, homme ou femme, avec ses caractères sexuels, prennent place les différentes étapes de la différenciation du sexe.

b) SEXE GONADIQUE

Chez l'adulte normal, il correspond *au type de gonade* que possède l'individu : ovaires ou testicules.

On sait que pendant les premières semaines de son développement, l'embryon possède des gonades « neutres », constituées de deux parties : une couche externe, le *cortex*, dont la structure est celle d'un ovaire, une couche interne, la *médulla*, qui a une structure testiculaire. Par la suite, on assiste au développement de l'une, cependant que l'autre régresse, ce qui aboutit à une différenciation nette et fixe le sexe gonadique. Cette différenciation est manifestement dirigée par la constitution génétique de l'embryon, mais son mécanisme est encore mal connu ; les expériences de WITSCHI sur la salamandre font apparaître comme probable l'intervention de substances inductrices, médullarine et corticine sécrétées par la gonade primitive.

Comment expliquer alors l'existence d'hermaphrodites vrais, c'est-à-dire d'individus possédant à la fois du tissu ovarien et du tissu testiculaire : par exemple, un ovaire d'un côté et un ovotestis de l'autre, ou bien un ovotestis et un testicule, ou encore deux glandes différentes de chaque côté ? Il est tentant d'invoquer une anomalie de la balance génique : on a pu observer des états intersexuels chez des *Drosophiles* présentant la constitution 3 X — 4 A (c'est-à-dire 3 X pour 12 autosomes au lieu de 6 habituels). Un mécanisme analogue est possible chez l'homme, mais non encore démontré (*schéma 1*).

c) SEXE GENITAL INTERNE

Il correspond à l'anatomie du tractus génital interne, de même que le

d) SEXE GENITAL EXTERNE

correspond à celle des organes génitaux externes.

Distingués l'un de l'autre par MONEY et HAMPSON, ils sont groupés par J. VAGUE sous le terme de *sexe gonophorique*.

Neutre en ce qui concerne les gonades, l'embryon de quelques semaines l'est aussi en ce qui concerne le tractus génital, puisqu'il possède à la fois canaux wolffiens et mullériens et que le rudiment génital externe n'est pas encore différencié.

La différenciation sera le fait des hormones sécrétées par les gonades, ainsi qu'il ressort des travaux de JOST, et ces hormones ne sont très probablement pas celles que sécrètent les gonades adultes : chez l'embryon XX, la sécrétion du cortex génital provoque la dégénérescence des canaux de Wolff, cependant que le canal de Müller donne le vagin, l'utérus, les trompes, et que se différencie le clitoris ; chez l'embryon XY, la sécrétion de la medulla assure la transformation du canal de Wolff en conduits spermatiques et le développement du pénis

Reste à expliquer le mécanisme de certains cas d'inter-sexualité où s'observe une discordance entre le sexe gonadique et le sexe gonophorique : par exemple, pseudo-hermaphrodisme femelle avec présence d'ovaires et appareil génital plus ou moins proche du type mâle. Il faut invoquer alors :

- Soit l'intervention d'autres glandes à sécrétion interne (surrénales) ;
- Soit une sécrétion par l'ovaire d'hormones androgènes ;
- Soit un trouble du métabolisme des hormones sécrétées ;
- Soit enfin une anomalie des récepteurs.

e) SEXE ASSIGNE (MONEY, HAMPSON)

Il se confond presque toujours avec le sexe génital externe ; mais il n'est pas exceptionnel qu'une malformation ait pu induire en erreur au moment de la naissance : certains garçons hypospades en particulier sont ainsi déclarés comme de sexe féminin et élevés comme tels.

Cette notion de « sexe assigné » sort évidemment du cadre précis : « attributs anatomiques et physiologiques », tracé par LITTRÉ à la sexualité. Elle est cependant importante à considérer, car la correction, chez un adulte, un adolescent et même un enfant, d'une erreur sur le sexe assigné à la naissance — cette erreur fût-elle monstrueuse — est souvent le point de départ de réaction psychologiques et sociales désastreuses.

f) SEXE PSYCHIQUE

L'orientation psycho-sexuelle d'un individu « gender role » de MONEY et HAMPSON — est appréciée surtout d'après les objets de la libido : il faut non seulement s'enquérir de pratiques homosexuelles éventuelles, mais rechercher les phantasmes accompagnant l'activité masturbatoire ou hétérosexuelle. D'ailleurs, comme l'ont montré les psychanalystes, l'orientation psycho-sexuelle déborde l'orientation érotique : les rêveries, les rapports avec les parents et l'entourage constituent, chez l'enfant en particulier, des éléments indispensables de l'enquête.

Mais si le sexe psychique existe indiscutablement, la question se pose encore de savoir s'il a une existence autonome, ou s'il n'est que le reflet du sexe assigné. Autrement dit, les tendances masculines ou féminines exprimées par l'enfant dans ses rêves, ses phantasmes, par l'adulte dans son activité génitale, traduisent-elles une orientation psycho-sexuelle constitutionnelle, ou ne sont-elles que le résultat de l'éducation

On est tenté de se rallier à cette dernière hypothèse quand on considère les discordances fréquentes entre le sexe psychique et les autres éléments de la sexualité : rappelons en particulier les onze cas de syndrome de Turner à sexe génétique mâle, étudiés à ce point de vue par HAMPSON et MONEY, et qui ont montré une orientation psycho-sexuelle nettement féminine. De même, les différents pseudo-hermaphrodites que nous avons pu observer présentaient une orientation conforme à leur sexe assigné. Quant aux homosexuels et aux travestis, leur sexe génétique est toujours, semble-t-il, celui qu'on attend, jamais celui que sans doute ils espèrent.

Ainsi, ni le sexe génétique, ni le sexe gonadique, ne paraissent influencer le sexe psychique, que l'on considérera, jusqu'à preuve du contraire comme un apport de l'éducation.

g) SEXE SOMATIQUE (J. VAGUE)

Si nous en excluons l'aspect des organes génitaux externes, déjà pris en considération (sexe génital externe), il comporte deux éléments :

— Morphologie générale du corps : elle est sans doute déterminée en partie par le sexe génétique, car les mensurations segmentaires moyennes ne sont pas les mêmes chez le garçon et la fille. Mais ces différences, indiscutables sur le plan statistique, ne sont malheureusement pas utilisables sur le plan individuel.

— Caractères sexuels secondaires : leur apparition à l'époque de la puberté sous l'influence des sécrétions hormonales apporte en revanche de nettes différences somatiques.

h) SEXE HORMONAL (MONEY, HAMPSON)

Il se confond en principe avec le sexe gonadique, chaque type de gonade, mâle ou femelle, sécrétant dans des conditions déterminées un type déterminé d'hormones. On peut donc le reconnaître, soit en dosant ces hormones, soit en appréciant leurs effets (frottis vaginaux, état du tractus génital, caractères sexuels secondaires...).

Mais cette notion de sexe hormonal appelle quelques réserves :

— Si la physiologie des hormones sexuelles est assez bien connue après la puberté, elle l'est beaucoup moins chez l'enfant, et moins encore pendant la vie embryonnaire, où elle dirige cependant le développement du tractus génital.

— A côté des gonades, d'autres glandes à sécrétion interne (surrénales) prennent part à la formation d'hormones sexuelles. Il faudrait, par exemple, attribuer un sexe hormonal mâle aux sujets atteints de pseudo-hermaphrodisme féminin par hyperplasie surrénale.

— Enfin, comme nous l'avons déjà signalé, il existe très probablement des cas de déviation du métabolisme des hormones sexuelles :

- Soit à leur origine : gonade à structure testiculaire sécrétant des hormones à effet ovarien, ce qui explique peut-être les rares cas de « féminisation testiculaire » ;
- Soit à leur utilisation : anomalies des récepteurs.

i) SEXE GERMINAL (MONEY, HAMPSON)

Il est déterminé par le type de gamète, mâle ou femelle, que produit l'individu. C'est en somme l'aspect exocrine du sexe gonadique, dont le sexe hormonal constitue l'aspect endocrine.

On en arrive ainsi à toute une série d'acceptations différentes de la sexualité ; toutes ne sont pas également indiscutables, également autonomes ; certaines se recoupent et se recouvrent plus ou moins les unes les autres ; toutes enfin ne sont pas également faciles à apprécier, notamment la notion de sexe germinal. Elles ont cependant l'avantage d'orienter le diagnostic précis des différents états intersexuels.

Au milieu de ces acceptations variées, le sexe génétique apparaît occuper une place relativement privilégiée : c'est le premier déterminé en date, et celui qui va diriger les premières étapes de la différenciation sexuelle. On n'avait malheureusement tout récemment encore, aucun moyen pratique de le reconnaître. La découverte, par BARR et BERTRAM, en 1949, d'une différence dans la disposition de la chromatine des cellules somatiques des deux sexes, puis les nombreux travaux qui ont suivi, permettaient de définir une nouvelle notion : *le sexe chromatinien*.

L'intérêt se porte actuellement sur deux problèmes :

- La recherche d'un procédé pratique, rapide et fidèle de détermination du sexe chromatinien ;

L'identification de ce sexe chromatinien au sexe génétique, qui paraît infiniment probable mais ne repose encore que sur des présomptions.

Ayant mis au point, d'après les travaux de MOORE et BARR, de MARBERGER, BOCCABELLA et NELSON, une technique facile de

coloration de la « sex chromatin » dans les frottis buccaux, nous avons utilisé ce procédé dans un certain nombre d'états inter-intersexuels. Nous nous proposons d'en rapporter ici les résultats.

Nous envisagerons donc successivement :

- I. — L'historique des méthodes de détermination du sexe chromatinien ;
 - II. — Les différentes techniques proposées ;
 - III. — La critique des résultats obtenus chez des sujets normaux ;
 - IV. — Les résultats obtenus en pathologie ;
 - V. — L'interprétation de la notion de sexe chromatinien et de ses rapports avec le sexe génétique.
-

CHAPITRE PREMIER

Historique des méthodes de détermination du sexe chromatinien

C'est en 1949 que commence l'histoire du sexe chromatinien. BARR et BERTRAM, étudiant le ganglion hypoglosse du chat coloré par la méthode de Nissl, affirment que « le sexe d'une cellule différenciée peut être déterminé par une méthode simple ».

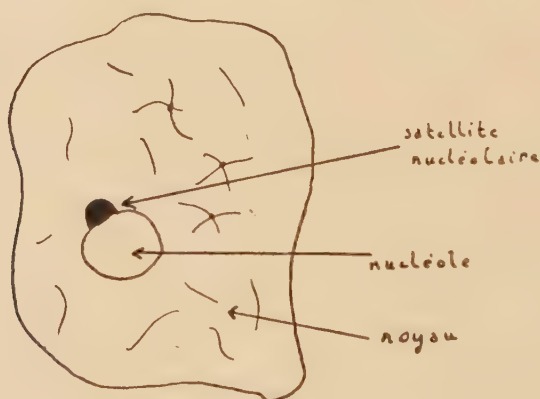


SCHÉMA 2

Ils décrivent en effet dans le noyau des cellules nerveuses un corps prenant les colorants basiques, plus petit que le nucléole, et qui lui est associé plus ou moins intimement. Ils proposent de l'appeler « *satellite nucléolaire* » (schéma n° 2) et remarquent que :

Chez la femelle, ce satellite est visible dans 30 à 40 % des cellules ;

- Chez le mâle, on ne l'observe que très rarement, et il est de toute façon bien plus petit, à la limite de la visibilité.

Déjà ils notent :

- Qu'une différence analogue se retrouve dans les ganglions sympathiques humains ;
- Que le satellite s'éloigne du nucléole pendant certaines phases d'activité cellulaire et peut aller se placer contre la membrane nucléaire ;
- Qu'enfin il correspond peut-être aux chromosomes X : rapprochant le satellite nucléolaire du « chromosome nucléolaire » décrit par SCHULTZ, ils supposent que ce chromosome pourrait être le chromosome sexuel ; il serait alors logique « que chez la femelle une plus grande quantité d'hétérochromatine soit associée au nucléole ».

Ainsi, dès ce premier travail, se trouvent posés les éléments essentiels de la détermination du sexe chromatinien et les bases de son interprétation.

BARR et BERTRAM signalent que le corps qu'ils baptisent « satellite nucléolaire » a déjà été décrit par de nombreux auteurs sous des noms variés : effectivement, la description qu'ils en donnent est assez voisine de celle des « zolles basophiles » (LÉVI, 1896), du « cuerpo accessorio » (CAJAL, 1910), des corpuscules basophiles périnucléolaires (SAGUCHI, 1930). Mais ces aspects n'avaient pas été mis en liaison avec le sexe, ce qui représente la grande découverte des auteurs canadiens. Dans les années qui suivent, les descriptions vont se multiplier et se préciser.

En 1950, BARR, BERTRAM et LINDSAY remarquent que chez la chatte toute cellule nerveuse contient un satellite nucléolaire, et ils en précisent les techniques de coloration (violet de crésyl, Feulgen...). Chez la femme, l'amas de chromatine constaté dans les ganglions sympathiques est le plus souvent situé contre la membrane nucléolaire.

En 1951, MOORE, GRAHAM et BARR retrouvent un aspect analogue chez la chatte dans d'autres tissus que le tissu nerveux, et chez la plupart des mammifères.

En 1952, GRAHAM et BARR proposent le terme de « *Sex-influenced chromatin* » ou « *Sex-chromatin* » et précisent qu'elle existe chez la chatte dans tous les tissus, sauf le foie et le pancréas

exocrine : 50 à 65 % des noyaux présentent ainsi une masse de chromatine contre la membrane. Reprenant l'interprétation suggérée par BARR et BERTRAM, ils pensent que la chromatine sexuelle représente sans doute des portions de chromosomes sexuels qui ont résisté à la dés spiralisation : le complexe XX produirait ainsi, logiquement, une masse de chromatine plus volumineuse que le complexe XY.

La même année, ces résultats font l'objet de certaines critiques. A. BRUSA pense que l'aspect décrit présente, chez le chat, une certaine liaison au sexe, mais que son inconstance rend téméraires les interprétations qu'on en donne. R.-S. COIDAN, sur de nombreuses préparations de moelle épinière chez différents mammifères et chez l'homme, ne trouve aucune différence entre les corps paranucléolaires des mâles et des femelles.

En 1953, MOORE, GRAHAM et BARR passent à l'application pratique de la détermination du sexe chromatinien par l'étude de la *biospsie de peau* chez l'homme. Ils trouvent, en effet, la

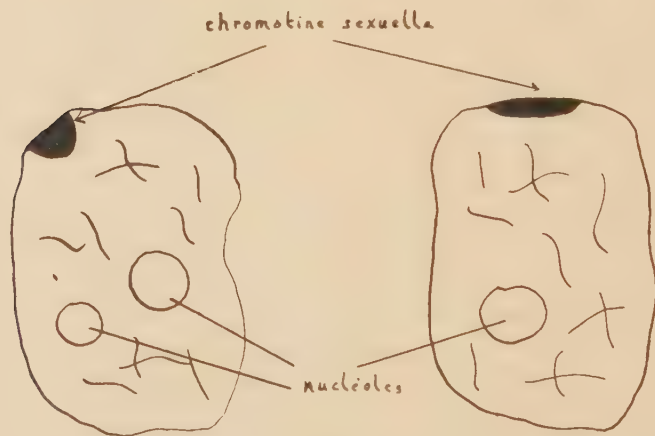


SCHÉMA 3

chromatine sexuelle dans les noyaux des cellules de la couche muqueuse de l'épiderme : c'est un corps plan convexe, situé contre la membrane nucléaire et qui se colore intensément avec l'hématoxyline ; plus rarement, il est placé contre le nucléole,

ou libre dans le nucléoplasme. Cet aspect s'observe, chez la femme dans 69 % des noyaux en moyenne, chez l'homme dans 5 % seulement (schéma n° 3).

Ainsi se trouve rendue possible une méthode pratique de détermination du sexe chromatinien, et les auteurs l'utilisent sans tarder chez deux hermaphrodites.

La valeur de cette méthode va être bientôt confirmée par le nombreux travaux, parmi lesquels on peut citer ceux de MARBERGER et NELSON, de HUNTER, LENNOX et PEARSON, de EMERY et Mac MILLAN (1954). La biopsie de peau apparaît ainsi comme un procédé simple et sûr de détermination du sexe chromatinien, et on l'applique au diagnostic de certains états intersexuels. Cependant, la petite intervention qu'il nécessite n'est pas toujours acceptée très volontiers, ce qui rend souhaitable l'utilisation d'un matériel plus facile à obtenir.

En 1954, DAVIDSON et SMITH proposent le sang. En effet, examinant des *frottis de sang périphérique* colorés suivant les techniques habituelles, ils remarquent que le noyau des polynu-

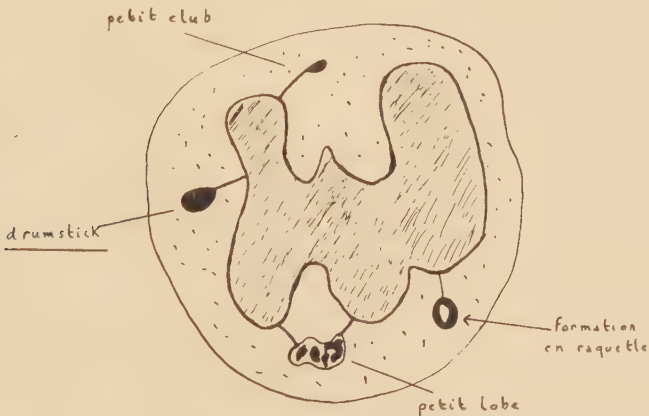


SCHÉMA 4. — Drumstick et aspects trompeurs

cléaires neutrophiles peut présenter, chez la femme seulement, une morphologie particulière : il s'agit d'un nodule de chromatine, arrondi, isolé du reste du noyau auquel il est relié par une fine bande chromatinienne. Ainsi peut se trouver réalisé un

aspect de baguette de tambour, justifiant l'appellation de « *drumstick* ». Cette formation se rencontre en moyenne dans 1 neutrophile sur 38 chez la femme ; elle ne se rencontre jamais chez l'homme, ce qui permet une détermination pratique du sexe chromatinien. SUN et RAKOFF, publiant en 1956 une étude critique de cette méthode, ont pu faire état de résultats très satisfaisants (schéma n° 4).

La dernière étape importance se place en juillet 1955. Le même souci d'éviter la biopsie cutanée est à l'origine d'une nouvelle méthode de diagnostic du sexe chromatinien : l'utilisation du *frottis de muqueuse buccale* est ainsi proposée simultanément par MOORE et BARR au Canada, et par MARBERGER, BOCCABELLA et NELSON au Etats-Unis. Les techniques qu'ils emploient sont très voisines, de même que les observations qui en découlent.

En effet, les noyaux des cellules épidermiques recueillis par frottis chez les sujets de sexe féminin contiennent très souvent une masse de chromatine sexuelle ; sa position est variable, mais il est plus facile de l'identifier quand elle se trouve à la périphérie, contre la membrane ; elle peut être arrondie, d'un diamètre moyen de $1\ \mu$ plan convexe, ou parfois très aplatie, apparaissant comme un simple épaississement de la membrane nucléaire (schéma n° 3).

MOORE et BARR trouvent une masse de chromatine sexuelle typique dans 40 à 60 % des noyaux chez la femme ; chez l'homme ils constatent seulement dans quelques cellules un ou plusieurs petits bouquets de chromatine en position variable. Pour MARBERGER, BOCCABELLA et NELSON, la « sex chromatin » est présente chez la femme dans 20 à 79 % des noyaux, chez l'homme dans 0,6 % des noyaux en moyenne. En tout cas, les auteurs sont d'accord sur les avantages de cette méthode, qui permet un diagnostic avec très peu de chances d'erreur.

Notons que des constatations analogues ont pu être faites dans les cellules recueillies par frottis vaginal, par CARPENTIER, STOLTE, VISCHERS, et en France par YANEVA et NETTER (1956). Nous-mêmes avons décrit, en 1956, une technique très simple de coloration des frottis buccaux, qui nous semble donner des résultats fidèles.

Ainsi, l'histoire du sexe chromatinien est encore toute récente. Dès la publication de BARR et BERTRAM, en 1949, les prin-

cipes essentiels s'en trouvaient posés. Quelques années plus tard, en 1952, l'application pratique en clinique humaine devenait possible par le recours à la biopsie de peau (MOORE, GRAHAM et BARR). Enfin, ces dernières années, l'utilisation des frottis de sang (DAVIDSON, SMITH) et surtout des frottis de muqueuse (MOORE et BARR, MARBERGER, BOCCABELLA et NELSON) a permis une très large diffusion des méthodes de détermination du sexe chromatinien.

CHAPITRE II

Techniques expérimentées

Ainsi, à l'heure actuelle, trois méthodes sont pratiquement utilisables pour la détermination du sexe chromatinien. C'est à dessein que nous employons le terme, volontairement peu précis, de « sexe chromatinien » de préférence à celui de sexe chromosomique ; nous reviendrons plus loin sur leur signification respective et sur leurs rapports avec le sexe génétique.

Ces trois méthodes sont :

— *La biopsie de peau*, étude histologique que nous n'avons pas abordée, la laissant à de plus compétents en cette matière :

— *Le frottis de muqueuse buccale*, pour y mettre en évidence les masses de chromatine sexuelle spécifique du sexe féminin. C'est la méthode à laquelle nous nous sommes attachés, ses avantages nous ayant parus considérables :

- simplicité du matériel étudié, permettant l'utilisation sur une très large échelle,
- rapidité,
- et enfin constance des résultats, que nous détaillerons plus loin.

On peut en rapprocher les frottis de muqueuse vaginale ou uréthrale ; nous n'en avons qu'une expérience très limitée, mais les quelques cas où nous les avons employés ne nous ont révélé aucun avantage : le prélèvement est accepté un peu moins volontiers et centre les préoccupations du sujet sur le problème sexuel, ce qui est souvent peu souhaitable ; enfin, le frottis est généralement plus pauvre en cellules lisibles que le frottis buccal. C'est pourquoi nous nous en sommes presque toujours tenus à ce dernier.

— *Le frottis de sang périphérique*, pour y rechercher dans les polynucléaires neutrophiles les « drumstick » caractéristiques du sexe féminin. Cette troisième méthode de détermination du sexe chromatinien a également l'avantage d'une grande simplicité du prélèvement. Nous verrons qu'elle est moins rapide, et un peu plus délicate à interpréter, ce qui a limité l'emploi que nous en avons fait.

Nous nous étendrons assez longuement sur les techniques de prélèvement, de coloration et d'examen des frottis de muqueuse buccale, et passerons plus vite sur l'examen des frottis de sang.

I. — FROTTIS DE MUQUEUSE BUCCALE

Les promoteurs de cette méthode et ceux qui l'ont utilisé ensuite recommandent différentes techniques de fixation et de coloration ; nous les avons d'abord essayées minutieusement, sans en obtenir d'une façon générale des résultats satisfaisants, en tout cas pas de résultats constamment satisfaisants. Les techniques ne sont évidemment pas à incriminer pour autant, car leurs auteurs les ont vérifiées, nous le verrons, sur un grand nombre de sujets ; il convient plutôt d'accuser soit la qualité des colorants, soit, plus vraisemblablement encore, la façon dont nous les avons employés. Peut-être plus de persévérance eût-elle été couronnée de succès ; mais ayant obtenu des résultats très fidèles au moyen d'une coloration directe très simple, à l'orcéine acétique, nous avons renoncé aux autres méthodes. Nous rappellerons d'abord celles-ci, puis donnerons le détail de la technique nous nous utilisons actuellement.

a) MOORE et BARR procèdent de la façon suivante : prélèvement effectué à la face interne de la joue, que l'on frotte avec l'extrémité d'un abaisse-langue ; fixation immédiate dans le mélange de Papanicolaou, pendant deux heures ou plus ; hydratation progressive par passage dans des solutions alcooliques à concentration décroissante ; coloration pendant cinq minutes par le violet de crésyl à 1 % ; enfin différenciation dans l'alcool, contrôlée sous microscope jusqu'à ce que les détails de la structure cellulaire soient nets.

Dans l'ensemble, les préparations que nous avons obtenues étaient très intensément colorées, la chromatine prenant un

aspect uniformément dense qui rend délicate l'identification de la chromatine sexuelle ; nul doute qu'une insuffisance technique en soit responsable, portant en particulier sur le temps de la différenciation qu'il eût fallu plus attentive.

MOORE et BARR disent avoir également obtenu de bons résultats par la méthode de FEULGEN.

b) C'est cette dernière que préconisent MARBERGER, BOCCABELLA et NELSON, après fixation dans la solution de Davidson modifiée.

Nous avons essayé ce procédé sur une soixantaine de lames et obtenu de bonnes colorations de la chromatine ; celle-ci dessine un très fin réseau aux entrecroisements duquel apparaissent de petites masses plus intensément colorées. Jamais cependant, l'aspect de la chromatine sexuelle ne nous a paru assez net pour permettre une identification certaine, quel que soit le temps d'hydrolyse, que nous avons fait varier de 4 à 15 minutes. Là encore, il est infiniment probable qu'une erreur technique de notre part est responsable de ces insuccès.

c) Nous avons également essayé à plusieurs reprises d'autres colorations :

- vert de méthyle,
- hématoxyline de Harris,
- bleu de crésyl,
- cristal violet,
- May Grunwall Giemsa,

toujours sans résultats appréciables. Même échec, enfin, par l'observation directe des frottis non colorés au microscope à contraste de phase : elle ne nous a révélé aucune différence de structure des noyaux recueillis chez l'homme et chez la femme.

d) *Coloration par l'Orcéine acétique* : Cette méthode très simple nous a donné des résultats pratiquement constants, qui nous ont conduit à abandonner assez rapidement les autres méthodes. Voici comment nous procédons actuellement :

On frotte, en appuyant un peu, la face interne de la joue avec le petit côté d'une lame ; cet instrument, plus courant au laboratoire, est aussi plus efficace que l'abaisse-langue de bois ou la curette de métal.

— Le prélèvement est immédiatement recueilli et légèrement étalé sur une autre lame. Aussitôt, sans laisser sécher le frottis, on y dépose 1 ou 2 gouttes du colorant et on recouvre d'une lamelle.

Le colorant est préparé ainsi : 1 gramme d'Orcéïne (Orcéïne naturelle Gurr) est dissous dans 45 cm³ d'acide acétique glacial. Chauffage pendant trente minutes sans faire bouillir. Filtration. Au moment de l'emploi seulement, cette solution est rediluée dans une quantité égale d'eau ordinaire, et filtrée. Il nous a parfois semblé avantageux à ce moment d'ajouter environ 1 goutte d'acide chlorhydrique normal pour 2 cm³ de la solution définitive.

Le colorant est laissé en contact avec le frottis entre lame et lamelle pendant environ deux minutes, au cours desquelles on passe deux ou trois fois la préparation sur la flamme.

— Puis on appuie un buvard sur la lamelle pour enlever l'excès d'Orcéïne et immédiatement on examine le frottis.

— Avec un faible grossissement, il est facile de centrer l'objectif sur une région de la préparation bien colorée et riche en cellules épithéliales ; on passe ensuite à l'immersion pour examiner ces cellules. Voici ce que l'on observe alors : le cytoplasme est à peine coloré, rose pâle, et les contours cellulaires sont peu visibles ; les noyaux, en revanche, sont parfaitement nets, cerclés d'une fine membrane. Le nucléoplasme forme tantôt un réseau d'épaisseur variable, tantôt un fond continu plus ou moins intensément coloré en rouge sur lequel les nucléoles se détachent en clair, comme des trous. Nous reviendrons plus tard sur la description précise et la discussion des aspects observés dans les deux sexes ; notons seulement ici que la « *chromatine sexuelle* » spécifique du sexe féminin se présente comme une masse chromatinienne assez volumineuse, très foncée, très dense, collée contre la membrane nucléaire ; suivant sa forme, elle peut faire une saillie appréciable à l'intérieur du nucléoplasme ou apparaître seulement comme un renflement de la membrane (schéma 3, p. 24 et fig. 2).

Cette méthode de coloration directe par l'Orcéïne est donc très simple et extrêmement rapide : quelques minutes à peine séparent le prélèvement et son interprétation. Cette rapidité obligatoire peut cependant comporter des inconvénients, le prin-

cipal étant la présence nécessaire et simultanée au laboratoire du sujet et du lecteur du frottis. Nous nous sommes efforcés d'y parer en cherchant un moyen :

- de conserver les prélèvements avant la coloration,
- ou de les conserver après.



Fig. 2. — Frottis buccal chez un sujet de sexe féminin. Masses de chromatine sexuelle visibles dans la plupart des noyaux
(Photo Gefroy)

CONSERVATION AVANT COLORATION :

La fixation préalable du frottis ne nous a pas donné de bons résultats, quelle qu'ait été la technique utilisée (mélange de Papanicolaou, solution de Davidson, alcool acétique, vapeur d'acide osmique...). Il semble préférable, quand les nécessités le

commandent, de sécher le frottis sitôt fait en le passant quelques instants sur une flamme. Nous avons ainsi coloré certaines lames jusqu'à huit jours après leur prélèvement ; les images que l'on obtient alors sont dans l'ensemble beaucoup moins nettes : la chromatine sexuelle ne se retrouve chez les sujets de sexe féminin que dans un petit nombre de noyaux et son aspect est toujours plus flou et moins caractéristique. En définitive, il ne l'était suffisamment pour permettre une interprétation valable que dans les deux tiers des frottis ainsi traités.

Il nous est donc apparu que cette façon de procéder devait être réservée aux cas où la coloration immédiate était strictement impossible ; quand on est obligé d'y recourir, il convient d'encadrer l'examen par celui de frottis témoins, prélevés chez des sujets de sexe connu et colorés dans les mêmes conditions. De toute façon, l'interprétation devra s'entourer de certaines réserves.

CONSERVATION APRÈS COLORATION :

Les lames ne peuvent évidemment pas être conservées telles qu'on les a obtenues, car au bout de quelques heures, le frottis s'est desséché et les noyaux altérés au point de rendre la lecture impossible. Deux procédés semblent utilisables pour parer à cet inconvénient : le premier consiste à luter la lamelle pour empêcher la dessiccation ; le second à faire tomber la lamelle en passant la préparation quelques secondes dans l'alcool absolu, puis à monter entre lame et lamelle dans du baume neutre. Il faut cependant signaler l'inconstance des résultats ainsi obtenus : alors que certains frottis conservés par l'un ou l'autre de ces procédés ne subissent aucune modification, d'autres se décolorent ou s'altèrent rapidement.

Il nous semble donc toujours préférable de mener l'examen très rapidement : coloration du frottis dès son prélèvement et lecture immédiate ; la plus grande commodité des examens retardés ne doit pas faire oublier qu'ils sont jusqu'à présent moins fidèles. On préférera donc toujours l'examen immédiat, et quand les circonstances imposent de façon absolue la conservation des lames avant leur lecture, on n'interprètera le frottis qu'avec des réserves, et sous couvert de frottis témoins colorés dans les mêmes conditions.

II. — FROTTIS DE SANG

DAVIDSON et SMITH, promoteurs de cette méthode, préconisent la coloration de MAY-GRUNWALL-GIEMSA, traditionnellement employée en hématologie. Elle réalise une bonne coloration des noyaux des polynucléaires, qui permet aisément l'identification des « drumstick » propres au sexe féminin. Nous l'avons employée pour l'observation d'un certain nombre de lames, et avons également coloré quelques lames par la méthode de FEULGEN, avec des résultats sensiblement identiques.

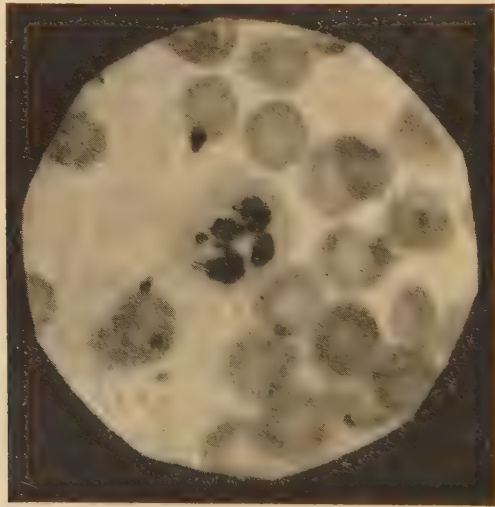


FIG. 3. — Frottis de sang chez un sujet de sexe féminin. Drumstick visible à 9 heures

Il n'y a donc pas à cet égard de problèmes de technique, les préparations habituelles étant parfaitement lisibles; seul se pose un problème d'interprétation, car le « drumstick » ne doit pas être confondu avec d'autres aspects non spécifiques qui s'en rapprochent plus ou moins (schéma n° 4, p. 25 et fig. 3).

-- Le « *drumstick* » se présente, rappelons-le, comme un nodule isolé de chromatine, arrondi ou ovalaire, isolé du reste du noyau auquel il est relié par une fine bande de chromatine. Sa dimension moyenne est de $1\ \mu\ 5$, ce qu'on apprécie facilement par comparaison avec les hématies d'alentour.

- Les aspects trompeurs, observés dans les deux sexes, ont été bien décrits par DAVIDSON et SMITH :

- *Petits lobes*, généralement plus grands que les drumsticks de contour moins régulier, et souvent reliés par deux bandes au reste du noyau.

- « *Small clubs* », dont la dimension est inférieure à $1\ \mu$.

- *Formations en raquette*, enfin, qui ne se distinguent des drumsticks que par leur centre clair.

Nous n'avons, jusqu'à présent, jamais rencontré ces dernières, tandis que les autres aspects : drumstick, petits lobes, small clubs sont souvent très nets. Cependant, les caractères qui les distinguent sont relativement discrets : une identification certaine exige une préparation techniquement parfaite, et une certaine habitude de cet examen. Nous reviendrons sur les résultats que nous avons obtenus par cette méthode et sur leur critique.

Ainsi, si nous mettons à part la biopsie de peau dont nous n'avons pas la pratique, deux méthodes sont actuellement utilisables pour la détermination du sexe chromatinien :

1° Le frottis de muqueuse buccale : sa coloration directe par l'Orcéïne acétique y met en évidence les masses de chromatine sexuelle et nous paraît permettre une interprétation facile.

2° Le frottis de sang : les techniques habituelles colorent les drumsticks appendus au noyau des polynucléaires neutrophiles, mais l'interprétation de cet aspect peut être délicate.

Nous essaierons maintenant de juger la valeur pratique de ces méthodes en analysant les résultats qu'elles donnent sur des sujets témoins.

CHAPITRE III

Valeur pratique de ces méthodes de détermination du sexe chromatinien Résultats obtenus chez des sujets témoins

S'il apparaît tout simple, en pratique, de tester la valeur de ces méthodes en les appliquant à des sujets des deux sexes, considérés comme normaux, il convient cependant de ne pas méconnaître les problèmes théoriques que pose ce procédé. En effet, ce que nous avons appelé jusqu'à présent « sexe chromatinien » est malaisé à définir ; ou plutôt il ne se définit qu'en fonction des méthodes qui permettent de le déterminer. Ainsi, on dira que le sexe chromatinien de tel individu est féminin quand le frottis montre des masses de chromatine sexuelle ou quand on trouve des drumsticks dans les polynucléaires du sang périphérique ; dans le cas contraire, on le dira masculin. Le sexe chromatinien signifie donc présence ou absence de certaines formations chromatiniennes, et rien de plus pour le moment. Bien sûr, il est infiniment probable qu'il se confond avec le sexe assigné chez les individus normaux, c'est-à-dire ne présentant pas d'ambiguïté sexuelle, mais cela ne doit pas être considéré a priori comme certain. Il est donc illogique et théoriquement indéfendable de tester les méthodes de détermination du sexe chromatinien par référence à des sujets de sexe assigné connu : ce faisant, on ne fait que comparer les deux notions de sexe chromatinien et de sexe assigné.

Les seuls moyens théoriquement satisfaisants de tester ces méthodes seraient :

de les expérimenter sur une population et de retrouver pour les deux sexes chromatiniens une distribution 1-1 ;

- de mettre en œuvre conjointement dans une population les trois méthodes possibles (biopsie de peau, frottis de muqueuse, examen du sang) et d'observer leur concordance.

En somme, voici comment les choses se présentent : examinant la disposition de la chromatine chez un certain nombre de sujets, on a pu classer ceux-ci en deux catégories qu'on a appelées : sexe chromatinien mâle — sexe chromatinien femelle. Et on s'est aperçu que ces deux catégories se confondaient habituellement avec les deux catégories que déterminent les différents éléments de la sexualité. Plusieurs questions peuvent alors se poser :

— Telle méthode de détermination du sexe chromatinien est-elle bonne ? On ne peut en principe y répondre qu'en la comparant aux autres méthodes.

— Quels rapports existent entre le sexe chromatinien et les autres notions de sexe ? C'est ce que nous allons voir en déterminant le sexe chromatinien de sujets témoins de sexe assigné connu. Si leur concordance est démontrée, alors seulement cette façon de faire équivaldra à tester les méthodes en question.

Ces réserves, toutes théoriques, étant faites, nous examinons maintenant les résultats publiés et ceux que nous avons obtenus nous-même chez des individus ne présentant aucune ambiguïté sexuelle.

I. — FROTTIS DE MUQUEUSE

a) MOORE et BARR, examinant chacun séparément les lames prélevées chez 140 sujets normaux (59 femmes et 81 hommes) arrivent aux conclusions suivantes :

— *Chez l'homme*, l'aspect des noyaux varie d'une cellule à une autre, et dans une certaine mesure d'un frottis à l'autre pour le même sujet : la chromatine s'y distribue en fines particules dans tout le nucléoplasme, avec une certaine prédilection pour la face interne de la membrane nucléaire ; un ou plusieurs bouquets de chromatine se voient dans quelques cellules, en position variable.

— *Chez la femme*, la chromatine sexuelle est nette dans beaucoup de noyaux : la netteté de son dessin et l'intensité de sa coloration varient d'une cellule à l'autre ; sa position est variable, mais elle est plus facile à identifier quand elle est à la périphérie, c'est-à-dire dans 40 à 60 % des noyaux ; sa forme peut être plan convexe, la face plane adhérent à la face interne de la membrane nucléaire ; elle peut être aussi très aplatie, apparaissant comme un simple épaissement de la membrane.

Au total, sur 280 examens, le sexe chromatinien ainsi déterminé concorde dans tous les cas avec le sexe assigné. Et les auteurs concluent que le diagnostic de sexe peut se faire ainsi avec très peu de chances d'erreur.

b) MARBERGER, BOCCABELLA et NELSON, sur 100 sujets (50 femmes et 50 hommes), arrivent à des conclusions identiques, les cellules recueillies chez les femmes contenant, disent-ils, « des masses de chromatine qu'on ne trouve que rarement chez l'homme ». Ils ne tiennent compte, eux aussi, que des masses situées contre la membrane nucléaire ou tout près d'elle, et les trouvent :

— *Chez la femme*, dans 20 à 79 % des noyaux (moyenne 45,6 %).

— *Chez l'homme*, dans 0,6 % des noyaux en moyenne. La présence ainsi constatée de masses de chromatine sexuelle chez l'homme, si rare soit-elle, mériterait évidemment discussion, car son importance théorique est considérable ; nous y reviendrons, ne retenant pour le moment que ses conséquences pratiques : elles sont minimes, car l'énorme différence des pourcentages observés dans les deux sexes permet de toute façon un diagnostic facile.

c) NEIMANN, PIERSON et de WYN constatent que 60 à 80 % des noyaux recueillis chez la femme contiennent la chromatine sexuelle et ne font pas mention de sa présence chez l'homme.

d) Enfin, YANEVA et NETTER la retrouvent dans tous les noyaux de sexe féminin, mais sans préciser les critères qu'ils

exigent pour son identification ; en particulier, ils ne parlent pas de la position de la masse par rapport à la membrane nucléaire.

e) *Notre expérience personnelle* porte actuellement sur 180 sujets normaux (114 femmes et 66 hommes). Naturellement, nous ne faisons état ici que des examens faits depuis que nous utilisons la technique de coloration par l'Orcéine acétique décrite plus haut ; les lames colorées par d'autres méthodes, ou pendant la période de mise au point de notre technique, n'ont pas été comptées. Il faudrait également s'entendre sur la notion de « sujet normal », qui est plus commode que précise ; nous voulons seulement dire par là que les sujets ainsi pris comme témoins ne présentaient pas d'ambiguïté sexuelle apparente, et qu'il n'y avait aucune raison de mettre en doute leur sexe assigné. C'est évidemment très vague, mais c'est suffisant pour ce qui nous occupe. L'âge de ces sujets est extrêmement variable : quelques nouveau-nés, une majorité d'enfants et d'adolescents, des adultes et quelques vieillards.

Voici ce que nous avons pu observer : la taille des noyaux et l'intensité de leur coloration sont assez différentes d'un endroit à l'autre du même frottis ; les plus favorables à l'examen sont les noyaux de grande taille, de contour régulièrement arrondi et d'aspect peu dense : la nucléoplasme y prend l'aspect d'un réseau irrégulier, de couleur rosée, sur lequel les masses chromatiniennes se détachent bien par leur densité et leur coloration plus intenses.

— *Chez l'homme*, ces masses se réduisent à de petits bouquets, souvent assez nombreux (une dizaine et plus) qui parsèment irrégulièrement le réseau de chromatine ; elles semblent marquer les points d'intersection des mailles et ne nous ont pas paru prédominer ni à la périphérie, ni auprès des nucléoles. Elles peuvent évidemment s'y rencontrer, avec la même fréquence que dans le reste du nucléoplasme, mais leur taille est toujours beaucoup trop réduite pour qu'on les confonde avec une masse de chromatine sexuelle. En parcourant attentivement nos frottis masculins, nous n'avons jamais observé d'aspect qui pût prêter à confusion, dans aucun noyau.

- Chez la femme, on rencontre également de petits bouquets garnissant les mailles du réseau nucléaire ; mais la *chromatine sexuelle* tranche nettement par sa grande taille (fig. 4). Nous avons retrouvé les aspects décrits par MOORE et BARR : cette masse très foncée, très dense, relativement très volumineuse

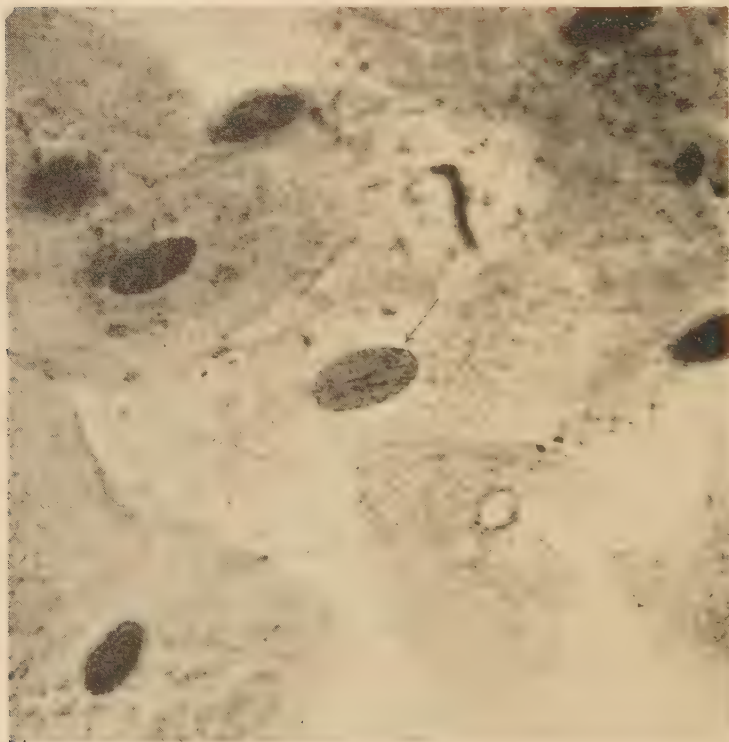


FIG. 4. — Frottis buccal chez un sujet de sexe féminin. Coloration par l'orcéine acétique (Photo Gefroy)

(1 μ environ), est placée contre la membrane et sa face externe se confond avec elle ; son contour interne fait dans le nucléoplasme une saillie appréciable, plus ou moins régulièrement arrondie ; parfois aussi elle est très aplatie, biconvexe, épaississant à ce niveau la membrane nucléaire, aspect encore plus évocateur et

plus net peut-être que l'aspect arrondi. La chromatine sexuelle ainsi définie, nous l'avons toujours trouvée dans les frottis faits chez des sujets de sexe féminin. (Une seule exception, corrigée par un examen ultérieur, a pu être attribuée à une faute de technique). Mais nous l'avons trouvée avec une fréquence très

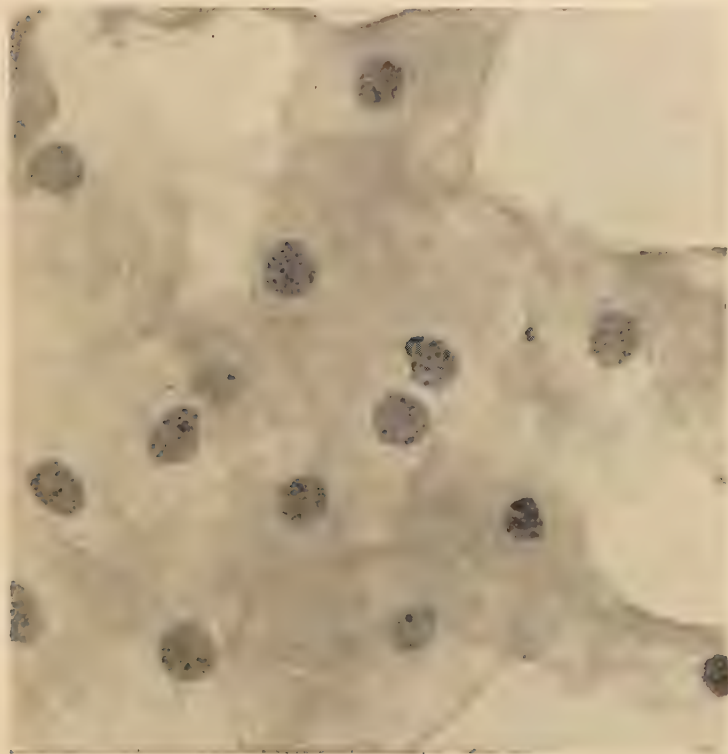


FIG. 5. — Frottis buccal chez un sujet de sexe féminin. Chromatine sexuelle et masses chromatiennes intra-nucléoplasmiques
(Photo Gefroy)

variable, et dans l'ensemble plutôt faible : parfois, presque tous les noyaux en sont porteurs ; parfois il faut parcourir deux ou trois champs avant de rencontrer un aspect indiscutable. Très souvent, on voit aussi dans quelques cellules des masses de chromatine situées à l'intérieur du noyau : les unes très près

de la membre dont elles ne sont séparées que par une fine bande claire, les autres contre un nucléole (satellite nucléolaire de BARR et BERTRAM). Nous aurons à revenir sur l'interprétation de ces derniers aspects, mais en pratique, il nous paraît à l'heure actuelle préférable de réserver comme MOORE et BARR' le terme de « sex chromatin » ou chromatine sexuelle à la masse située *contre la membrane* ; en effet, les masses juxta-nucléolaires pourraient à la rigueur être simulées par un confluent de bouquets chromatiniens. Il vaut mieux être difficile, trop difficile même dans l'identification de la chromatine sexuelle, de façon à éliminer sûrement les aspects trompeurs qui pourraient s'observer chez l'homme (fig. 5).

En définitive, si on veut bien perdre de vue l'aspect théorique du problème (que nous discuterons plus loin), sa solution pratique peut s'exprimer ainsi : la chromatine sexuelle, identifiée sur des caractères précis et stricts (masse volumineuse, compacte, située contre la membrane nucléaire) est spécifique du sexe féminin. Elle ne se rencontre jamais chez l'homme, toujours chez la femme, au moins dans quelques noyaux.

Ceci conditionne la lecture des frottis pour la détermination du sexe chromatinien. Voici comment nous procédons actuellement : le premier coup d'œil au microscope permet souvent de constater la présence de chromatine sexuelle dans quelques noyaux, et affirme le sexe féminin ; dans le cas contraire, il faut parcourir plusieurs champs et n'affirmer le sexe masculin qu'après avoir vérifié par un examen soigneux l'absence de sex chromatin.

Il nous a toujours paru vain de compter les masses de chromatine sexuelle et d'en établir un pourcentage. En voici les raisons :

La principale est que nous n'avons jusqu'à présent jamais observé, chez l'homme, de tels aspects ; dès lors, le problème de la détermination du sexe chromatinien cesse d'être un problème statistique. En effet, si on trouvait par exemple chez la femme une fréquence moyenne de 50 % (soit Sex chromatin présente dans 1 noyau sur 2) et chez l'homme une fréquence moyenne de 5 %, il serait possible de définir pour chaque sexe une loi de distribution : la variable aléatoire étant le pourcentage de noyaux porteurs de chromatine sexuelle, on pourrait

classer toutes les observations de chaque sexe dans une distribution comportant une moyenne et une variance. Un diagnostic de sexe chromatinien se poserait alors comme un problème de statistique : conformité d'un pourcentage observé avec l'une ou l'autre de ces deux distributions.

Comme une telle distribution ne peut être définie chez l'homme, toutes nos observations se confondant à 0 %, il faut évidemment poser le problème autrement : le pourcentage observé devient une variable partiellement discontinue ; discontinue parce qu'elle a deux éventualités possibles : 0 et > 0 ; partiellement discontinue parce qu'elle peut prendre un grand nombre de valeurs positives sans discontinuité. Plus simplement, on a alors deux éventualités : présence ou absence de chromatine sexuelle.

On pourrait cependant essayer de définir la distribution des pourcentages observés chez la femme, de façon à classer par rapport à eux tout nouveau pourcentage observé ; cela même ne nous semble pas très logique.

— En effet, on sait que la signification des paramètres de position (moyenne) et de dispersion (variance) d'une distribution n'est précise que si on a affaire à une population homogène et qui obéit à une loi de répartition bien définie. Cela ne nous a pas paru être le cas, car dans les conditions où nous faisons les examens, un grand nombre de facteurs extrinsèques influent sur la variable aléatoire « pourcentage de sex chromatin » : ce pourcentage est en effet très différent d'un examen à l'autre (souvent à quelques heures d'intervalle) chez la même femme ; il diffère également beaucoup d'un coin à un autre de la même préparation, ce qui exigerait une numération très étendue.

Ainsi, largement influencée par les conditions expérimentales, la proportion des noyaux porteurs de la chromatine sexuelle ne doit vraisemblablement pas obéir à une loi de distribution précise.

— A cette objection pratique, on peut en ajouter une autre théorique, qui concerne la signification même de la sex chromatin. Nous discuterons celle-ci dans un prochain chapitre, mais déjà nous pouvons supposer que la chromatine sexuelle telle qu'elle a été décrite, n'est que l'aspect le plus caractéristique

d'un phénomène cellulaire beaucoup plus général. Les masses chromatinienues juxta-nucléolaires en particulier sont très vraisemblablement un autre aspect du même phénomène. Dès lors, il semble peu logique de les éliminer de la numération (fig. 5, p. 41.).

En pratique, nous avons, pour ces raisons, renoncé à cette numération et à l'établissement d'un pourcentage. Il nous a paru à la fois plus simple et plus rationnel de ne considérer que deux éventualités : présence ou absence de chromatine sexuelle.

II. — FROTTIS DE SANG PERIPHERIQUE

a) DAVIDSON et SMITH, qui proposèrent cette méthode pour la détermination du sexe chromatinien, ont examiné ainsi les frottis de 500 sujets : 375 femmes et 125 hommes.

— Chez 125 femmes, ils ont cherché sur la lame 6 « drumstick » nets ; rappelons-en rapidement les caractères : c'est un nodule de chromatine, arrondi ou ovalaire, mesurant environ $1\ \mu\ 5$ relié au reste du noyau d'un polynucléaire neutrophile par une fine bande chromatinienne. Pour les trouver, il leur a fallu examiner en moyenne 227 neutrophiles par lame (valeurs extrêmes : 36 et 588). Cet aspect s'observerait donc en moyenne dans 1 cellule sur 38.

— Vérifiant ces observations chez 250 autres femmes, ils constatent en effet que le premier polynucléaire neutrophile porteur d'un « drumstick » typique a été en moyenne le trente-sixième examiné.

— Sur 125 prélèvements faits chez des sujets de sexe masculin, DAVIDSON et SMITH n'ont jamais observé de « drumstick », mais seulement des appendices correspondants aux autres aspects décrits : petits lobes, « small clubs », formations en raquette.

Ils concluent que ces différences permettent en pratique la détermination du sexe chromatinien : le sexe était d'ailleurs inconnu des observateurs dans 50 cas, et le diagnostic en a été fait sans aucune erreur : dans 2 cas seulement, l'interprétation a été un peu délicate, chez 2 femmes dont les polynucléaires présentaient des noyaux peu segmentés et peu de « drumstick ».

b) NEIMANN, PIERSON et de WYN, examinant une centaine de lames, sont parvenus à des résultats sensiblement identiques.

c) SUN et RAKOFF, reprenant l'étude critique de cette méthode, observent :

— Chez 146 femmes, il a fallu pour trouver 6 « drumstick » par lame examiner de 48 à 450 polynucléaires neutrophiles.

— Chez 74 hommes, 500 neutrophiles ayant été examinés pour chaque frottis, aucun « drumstick » n'a été identifié.

Dans 200 cas, le sexe, inconnu de l'observateur, a été déterminé sans aucune erreur. Et leur conclusion pratique rejoint celle de DAVIDSON et SMITH : la détermination du sexe chromatinien est possible en utilisant ce procédé ; la découverte de 6 drumsticks permet d'affirmer le sexe féminin ; l'absence de drumstick sur 500 neutrophiles examinés, d'affirmer le sexe masculin.

d) Pour notre part, nous n'avons pas appliqué cette méthode d'une façon systématique et n'en possédons qu'une expérience très limitée. Elle ne porte en effet que sur 22 sujets normaux (16 femmes et 6 hommes) ; les résultats d'ensemble sont les suivants :

— pour les femmes, sur 3.396 polynucléaires neutrophiles examinés, 65 drumsticks (soit 1 pour 52 en moyenne) ;

— pour les hommes : 1.231 neutrophiles sans drumstick.

Cette expérience est naturellement bien trop réduite pour que nous en tirions aucune conclusion ; nous ferons cependant quelques remarques. Et tout d'abord, que la distinction entre le drumstick et les autres aspects qui s'en rapprochent est souvent assez délicate (schéma n° 4, fig. 3, p. 34 et 6) :

— Les « small clubs » sont certes bien plus petits, et ont un aspect en virgule qui permet de ne pas les confondre avec l'aspect arrondi ou piriforme des drumsticks. Mais ces caractères ne sont pas toujours assez nets pour éliminer d'emblée toute hésitation.

— Les petits lobes, généralement plus volumineux que les drumsticks, sont aussi de contour moins régulier et de densité moins uniforme ; enfin ils sont souvent unis de part et d'autre à deux portions du noyau par des bandes chromatiniennes. Mais celles-ci sont parfois à la limite de la visibilité.

En définitive, devant certains aspects plus ou moins douteux, c'est souvent *le volume* qui permettra de trancher ; une certaine habitude est nécessaire pour apprécier celui du drumstick, intermédiaire entre ceux du club et du petit lobe.

Ainsi, cette technique de détermination du sexe chromatinien nous a semblé infiniment plus délicate dans son interprétation que le frottis buccal ; elle est aussi bien moins rapide et nous reconnaissons volontiers que ce dernier inconvénient a contribué à en limiter pour nous l'utilisation.



FIG. 6. — Polynucléaire chez un homme. Petit club ?
(Photo Gefroy)

Les deux méthodes de détermination du sexe chromatinien : frottis de muqueuse buccale, frottis de sang, semblent donc donner des résultats satisfaisants. Appliqués à des sujets « normaux », elles permettent de les classer en deux catégories, qui correspondent à celles du sexe assigné. Les différents auteurs qui les ont utilisées l'une et l'autre peuvent donc conclure à leur intérêt ; nous sommes parvenus aux mêmes conclusions, mais des avantages pratiques : rapidité et facilité d'interprétation, nous ont fait préférer le frottis de muqueuse buccale, coloré selon la technique que nous avons décrite plus haut.

CHAPITRE IV

Application pratique : Le sexe chromatinien dans le syndrome de Turner et dans certains états intersexuels

Dès 1953, MOORE, GRAHAM et BARR, proposant la biopsie de peau pour la détermination du sexe chromatinien, avaient suggéré l'application de cette technique au diagnostic des états d'intersexualité. Eux-mêmes l'avaient appliquée chez deux hermaphrodites. Depuis, de nombreux travaux ont été réalisés dans ce sens ; cependant l'obligation de prélever un fragment de peau avait un peu limité l'étendue de cette expérimentation. C'est un des grands avantages du frottis de muqueuse de permettre, par la simplicité du prélèvement, une application beaucoup plus large. Nous avons eu l'occasion d'utiliser cette méthode, dans les services hospitaliers de nos maîtres, pour un certain nombre de malades ; ayant pu observer presque simultanément dans le service de M. le Professeur LAMY 3 cas de syndrome de Turner, nous nous sommes d'abord intéressé à cette affection ; c'est pour ces cas que nous avons été amené à mettre au point une technique de coloration des frottis buccaux ; par la suite, nous avons pu réunir une dizaine de cas analogues. Puis nous avons appliqué la même méthode à la détermination du sexe chromatinien dans un certain nombre d'états intersexuels. Nous nous proposons de rapporter maintenant les résultats ainsi obtenus et de les rapprocher éventuellement des résultats déjà publiés dans ce domaine.

Il est malaisé de grouper ces observations dans un ordre logique ; nous avons songé à adopter celui de GROSS (1955) qui propose 6 catégories :

1 — Anomalies dues à des influences hormonales anormales.

- 2 — Pseudo-hermaphroditisme féminin avec hypertrophie du clitoris.
- 3 — Pseudo-hermaphroditisme masculin avec persistance des conduits mullériens.
- 4 — Pseudo-hermaphroditisme masculin avec hypoplasie du pénis.
- 5 — Absence de gonades.
- 6 — Hermaphroditisme vrai.

Un certain nombre de raisons nous ont conduit à abandonner cette classification logique pour en adopter une autre, théoriquement moins satisfaisante, mais plus simple et surtout mieux adaptée à nos observations ; en effet :

— Nous préférions séparer le syndrome de Turner, qui a été à l'origine de cette étude, des autres états d'insuffisance gonadique.

— En revanche, il nous paraissait inutile de séparer le virilisme surrénal, « anomalie due à une influence hormonale anormale », des autres pseudo-hermaphroditisme féminins.

— Enfin, nous n'avons malheureusement pas eu l'occasion d'observer de cas correspondants à la sixième catégorie de GROSS :

Nous nous en sommes donc tenus aux 4 catégories suivantes :

- 1 — Le syndrome de Turner.
- 2 — Les autres insuffisances gonadiques, primitives ou secondaires.
- 3 — Les pseudo-hermaphroditismes féminins.
- 4 — Les pseudo-hermaphroditismes masculins.

Nous prenons naturellement ici le terme « pseudo-hermaphroditisme » dans son sens le plus large, qui lui fait recouvrir pratiquement tous les états intersexuels, majeurs et mineurs.

I. — SYNDROME DE TURNER

Si la pathogénie de ce syndrome a donné lieu à de nombreuses discussions, l'entité clinique qu'il représente n'a subi que des modifications de détail depuis la première description

de TURNER en 1938 ; nous rappellerons d'abord les principaux éléments de ce syndrome.

a) L'INSUFFISANCE OVARIENNE était le premier. Il semble maintenant préférable de parler d'insuffisance gonadique. Elle se traduit essentiellement par un infantilisme. Fait capital, cette insuffisance gonadique est primitive, et s'accompagne d'une hyperactivité hypophysaire dont témoignent, après l'âge de la puberté, le taux très élevé des gonadotrophines.

b) LA PETITE TAILLE se manifeste plus ou moins tôt : parfois dès les premières années de la vie, parfois plus tard, l'enfant cessant vers 10 ans de grandir après avoir eu jusqu'alors une croissance quasi normale. Au total, la taille est très inférieure à la normale sans qu'on puisse parler de nanisme : ces enfants ont d'ailleurs presque tous à peu près la même taille, 132 centimètres environ.

c) LES MALFORMATIONS SOMATIQUES : Elles sont extrêmement variées ; aucune n'est indispensable, mais il faut, d'après TURNER, en exiger au moins une pour faire le diagnostic du syndrome qui porte son nom. Nous en citerons seulement quelques-unes :

— *Pterygium colli*, repli cutané tendu de la mastoïde à l'acromion, et qui donne l'apparence d'un cou court, d'une implantation basse des cheveux. C'est l'une des malformations les plus fréquentes, tandis que les autres pterygia, ceux de l'aisselle, du coude... sont très rarement observés.

— *Cubitus valgus*, l'avant-bras en extension pouvant faire avec le prolongement du bras un angle ouvert en dehors qui atteint et dépasse 30°.

— Anomalies oculaires : strabisme, ptosis, exophtalmie...

— Rétrécissement de l'isthme de l'aorte.

— Thorax en bouclier, élargi dans ses deux diamètres, avec des mamelons très espacés.

— Enfin, malformations des oreilles, syndactylies, déformations des ongles, spina bifida, voûte palatine ogivale... On pourrait allonger presque indéfiniment la liste de ces anomalies somatiques.

Le diagnostic clinique du syndrome de Turner reposait donc dès lors, sur une triade parfaitement nette : insuffisance gonadique primitive, petite taille, malformations somatiques. L'insuffisance gonadique, élément essentiel de cette affection, avait pu être vérifiée directement à maintes reprises : dosages hormonaux, cœlioscopie ou laparotomie exploratrice montrant des ovaires rudimentaires ou absents ; dans les cas où ces fragments ovariens avaient pu être examinés, l'histologie avait confirmé leur aspect infantile (ATRIA, SANZ et DONOSO). On pouvait alors citer comme exceptionnels quelques cas de « Syndrome de Turner dans le sexe masculin » ; dans l'un des cas, bien étudié par REFORZO-MEMBRIVES la biopsie testiculaire avait permis de constater l'absence des cellules de Leydig, l'arrêt du développement de l'épithélium germinatif, contrastant avec un développement normal des cellules de Sertoli. Cette rareté des cas masculins n'avait pas manqué de frapper certains auteurs.

En 1949, EZES, à l'occasion d'un nouveau cas d'agénésie ovarienne, suggère que, « quel que soit le sexe génétique initial, l'arrêt du développement des gonades sous l'effet d'un trouble hormonal, d'une intoxication, d'une infection, pourrait ne laisser persister que les conduits mullériens ». Déjà, les travaux de JOST avaient démontré la possibilité de tels faits dans le règne animal : la castration précoce des embryons de lapin entraîne une différenciation obligatoire dans le sens femelle. On manquait malheureusement alors de tout moyen d'information sur le sexe génétique. L'idée fut reprise par WILKINS, en 1953 et 1954 : s'appuyant lui aussi sur les expériences de Jost, il suppose que les individus sans gonades se différencient dans un sens féminin, la différenciation masculine nécessitant la présence des testicules pour balancer la féminisation qui se produit d'une façon autonome, ou sous l'effet des œstrogènes maternels. La découverte d'un sexe chromatinien masculin par biopsie de peau chez 8 malades d'apparence féminine atteintes de syndrome de Turner vient appuyer cette supposition. De nombreux travaux sont venus depuis confirmer cette façon de voir ; nous en rappellerons les résultats après avoir rapporté brièvement les cas qu'il nous a été donné d'observer.

OBSERVATION N° 1
(Service de M. le Professeur LAMY)

Monique, douze ans.

Cette enfant est née au terme d'une grossesse normale, dans de bonnes conditions ; son poids de naissance était de 2.600 grammes. Dès les premiers jours de la vie, on découvre un souffle à l'auscultation du cœur, mais rien d'autre n'attire l'attention : les premières étapes du développement psycho-moteur se déroulent normalement, et les parents ne remarquent pas le retard, pourtant certain, de la croissance staturale. En définitive, ils n'amènent leur enfant à l'hôpital que pour avoir un avis sur l'état de son cœur. Notons encore que les parents sont de taille normale, non consanguins, qu'ils n'ont pas d'autres enfants et qu'il n'existe dans la famille aucune anomalie du développement et aucune malformation.

L'examen met en évidence facilement les éléments du syndrome de Turner.

— L'infantilisme est difficile à affirmer chez cette petite fille dont on peut penser qu'elle n'a pas atteint l'âge de la puberté ; on remarque cependant que la vulve et les grandes lèvres en particulier ont un aspect infantile, qu'il n'existe aucune ébauche de pilosité axillaire et pubienne, aucun développement mammaire.

Le taux des dix-sept cétostéroïdes est de 0,30 mg/24 h. Celui des gonadostimulines inférieur à 6 unités/24 heures, non augmenté par conséquent, ce qui ne saurait surprendre chez une enfant de douze ans.

— La petite taille est évidente : 127 cm, ce qui correspond pour cet âge à un retard de — 14 %. Le développement est harmonieux dans son ensemble, avec cependant une certaine adiposité que traduit le poids : 33 kg (+ 32 % par rapport à la taille).

— Surtout de nombreuses anomalies somatiques viennent appuyer le diagnostic. Le cou est élargi par un pterygium colli très net et symétrique ; de face, on voit deux replis cutanés assez larges, tendus de la région mastoïdienne au creux sus-claviculaire. Il existe aussi un cubitus valgus bilatéral et symétrique, cependant que les doigts, les orteils, les ongles sont normaux. Le tronc est épais, cylindrique, et les mamelons, à peine visibles, sont largement écartés. Le visage a un aspect vieillot et présente de nombreux naevi pigmentaires : les oreilles, implantées bas, sont volumineuses, avec une malformation évidente du lobule, allongé et comme attiré vers le bas par le ptérygium ; enfin, la voûte palatine a un aspect ogival.

L'auscultation du cœur révèle un souffle holosystolique, d'intensité moyenne, à maximum apexien, et qui s'accompagne d'un frémissement localisé au quatrième espace intercostal gauche ; l'examen radiologique montre que le cœur est de volume et de forme normaux, que les poumons sont normalement vascularisés ; les artères fémorales sont battantes, la pression artérielle à 12-8, l'électrocardiogramme normal. Il s'agit sans doute là d'une petite communication interventriculaire.

Le reste de l'examen viscéral est négatif.

— Notons encore que les radiographies du squelette affirment la présence de tous les points d'ossification ; pas de soudure dia-épiphysaire, ce qui n'étonne pas à cet âge. Le sésamoïde du pouce, qu'on dit annoncer l'apparition des règles, manque.

Au total, âge osseux normal.

Age mental également normal, les tests confirment bien l'impression clinique : cette petite fille est normale, tant du point de vue intellectuel qu'en ce qui concerne l'affectivité.

— Sexe chromatinien : Le frottis buccal et le frottis vaginal montrent un aspect nettement *féminin*, avec de nombreuses masses de chromatine sexuelle. Cet aspect a d'ailleurs été retrouvé dans un fragment de peau prélevé pour examen histologique (Professeur agrégé NEZELOF).

Au total : petite fille de douze ans. Pas de signes d'évolution pubertaire ; petite taille ; malformations très évocatrices du syndrome de Turner ; sexe chromatinien féminin.

OBSERVATION N° II

(Service de M. le Professeur LAMY)

Viviane, quinze ans.

Là encore, grossesse normale, accouchement facile donnant naissance à une belle enfant de 4.000 g ne présentant apparemment aucune anomalie. Mais, tandis que le développement psycho-moteur se fait normalement, la croissance staturale semble avoir toujours été retardée ; en revanche, le poids progresse, et cette dissociation aboutit, vers l'âge de douze ans, à une obésité qui inquiète un peu les parents. Viviane est alors traitée plus ou moins régulièrement par de l'extrait thyroïdien et des extraits ante-hypophysaires, sans résultats appréciables.

Les parents, non consanguins, ont trois autres enfants, trois garçons dont le développement est normal en tous points. Aucune anomalie n'est retrouvée dans la famille. A l'examen :

— L'infantilisme est net : absence de développement des grandes et des petites lèvres, dont la muqueuse est pâle et sèche, vulve orientée en avant ; absence complète de développement mammaire ; pas de pilosité axillaire et quelques rares poils pubiens.

Les dosages hormonaux donnent les résultats suivants : 17 cétostéroïdes : 2,7 mg/24 heures ; F.S.H. augmentées : > 24 unités.

— La taille est de 131 cm (— 17 %).

— Le poids de 39,500 kg (+ 45 % pour la taille), ce qui se traduit par une franche obésité à prédominance tronculaire.

— Les anomalies somatiques sont moins nombreuses que dans l'observation précédente : le cou est court, élargi transversalement par une ébauche de ptérygium ; il existe un cubitus valgus symétrique, avec genu valgum, une acrocyanose des chevilles ; le tronc est cylindrique, tandis

que le visage a un aspect normal. On note une hypermétropie à gauche (+ 3 dioptries).

— L'examen radiologique révèle un aspect normal du crâne ; tous les points d'ossification sont présents, mais il existe un retard des suture qui situe l'âge osseux entre douze et treize ans.

Enfin, le niveau intellectuel est normal, bien qu'il y ait un retard scolaire d'environ deux ans.

— *Le sexe chromatinien est féminin.* La biopsie de peau (Professeur agrégé NEZELOF) montre que plus de 60 % des noyaux possèdent une masse de « sex chromatin ».

Au total: enfant de quinze ans. Infantilisme ; petite taille ; malformations somatiques ; sexe chromatinien féminin.

Nous passerons plus rapidement sur les observations suivantes.

OBSERVATIONS N° III

(Service de M. le Professeur agrégé Gilbert DREYFUS)

Henriette, dix-sept ans.

Cette jeune fille n'a jamais été réglée et présente un aspect infantile : absence de développement mammaire, pilosités axillaire et pubienne presque inexistantes.

Le taux des dix-sept cétostéroïdes est de 5 mg/24 heures ; les F.S.H. très élevées : 220 unités. Il s'agit donc bien d'une insuffisance gonadique primitive.

La coelioscopie a montré un utérus infantile, des trompes, pas d'ovaires visibles.

— La taille est extrêmement réduite : 135 cm. (— 17 %). L'interrogatoire des parents apprend que, dès l'âge de cinq ans, ce retard statural était appréciable.

— Il existe enfin un pterygium colli.

— Le frottis buccal ne montre pas de chromatine sexuelle : *sexe chromatinien masculin.*

Au total, chez cette enfant de dix-sept ans, l'infantilisme, la petite taille, le pterygium permettent d'affirmer le syndrome de Turner. Sexe chromatinien masculin.

OBSERVATION N° IV

(Service de M. le Docteur MORIN)

Marcelle, vingt ans.

On retrouve là encore les éléments essentiels du syndrome :

— Infantilisme, avec absence complète des caractères sexuels secondaires et absence de règles.

Dix-sept céstostéroïdes : 5,2 mg.

F.S.H. : 100 unités.

— Petite taille : 142 cm. (— 12 %), la croissance, jusqu'alors normale, s'étant arrêtée vers l'âge de 12 ans.

— Frottis buccal : *sexe chromatinien féminin*.

OBSERVATION N° V

(Service de M. le Professeur agrégé Gilbert DREYFUS)

Annie, seize ans.

— L'infantilisme est moins net que dans les cas précédents ; en effet, si la vulve a une orientation et un aspect infantile, la pilosité axillaire et la pilosité pubienne sont pratiquement normales et il existe une ébauche de développement mammaire ; ceci indépendamment de tout traitement hormonal.

Dix-sept céstostéroïdes : 11,4 mg/24 heures.

F.S.H. > 100 unités/s.

— La taille est franchement petite : 137 cm (— 15 %).

— Enfin, le cou est court, sans replis cutanés nettement individualisés ; il existe un cubitus valgus bilatéral et de nombreux naevi pigmentaires.

— Frottis buccal : *sexe chromatinien féminin*.

OBSERVATION N° IV

(Malade de M. le Docteur J.-L. CAMUS)

Danielle, treize ans.

Cette enfant ne présente aucun signe d'évolution pubertaire : l'appareil génital est infantile, la pilosité pubienne et axillaire manque complètement, il n'y a enfin aucune ébauche de développement mammaire. Le taux très élevé des F.S.H., supérieur à 190 unités/s, confirme le caractère primitif de cette insuffisance gonadique.

— La petite taille a été remarquée par des parents très attentifs dès les premiers mois de la vie. Ils ont pu constater ainsi qu'alors que le développement psycho-moteur se poursuivait normalement, la croissance statural était très lente. A treize ans, Danielle ne mesure que 126 cm, soit un retard de — 16 %.

— Il existe un pterygium colli bilatéral, mais assez discret, et une malformation des oreilles. Le reste de l'examen est négatif.

— Frottis buccal : *sexe chromatinien féminin*.

OBSERVATION N° VII ET OBSERVATION N° VIII

Concernent des jeunes filles observées dans le Service de M. le Professeur DEBRÉ ; toutes deux présentaient un syndrome de Turner dont

nous ne détaillerons pas les éléments ; le frottis buccal a montré chez elles un *sexe chromatinien masculin*.

OBSERVATION N° IX

(Service de M. le Docteur M. KAPLAN)

Marie-Pierre, six ans.

Cette enfant a fait l'objet, en 1952, de la thèse de M. VINSON sur le syndrome de Bonnevie-Ulrich ; suivie depuis la naissance jusqu'à l'âge de deux ans, elle présentait essentiellement un léger retard de croissance (74 cm. à deux ans), un pterygium colli très net, des oreilles malformées, un épicanthus, une voûte palatine ogivale, une incurvation des ongles ; elle avait à la naissance un énorme œdème des mains et des pieds, qui avait disparu peu à peu. C'étaient bien là les principaux éléments du « *syndrome de Bonnevie-Ulrich bilatéral* », et M. VINSON notait que la moitié de ces cas environ s'accompagnaient d'une agénésie ovarienne et correspondaient au syndrome de Turner ; il était malheureusement impossible de l'affirmer avant l'âge de la puberté.

Nous avons eu l'occasion de réexaminer cette enfant en 1956, grâce à l'obligeance de M. le Docteur KAPLAN ; voici ce que l'on pouvait alors noter :

— Sa taille est petite : 93 cm (— 16 %).

— Il persiste des anomalies somatiques très évocatrices : pterygium colli, dystrophie des oreilles, épicanthus, voûte ogivale, mamelons punctiformes, hyperlaxité ligamentaire, souffle systolique au foye raortique avec une pression artérielle normale.

Enfin, âge osseux normal ; développement intellectuel subnormal, avec un quotient intellectuel à 91.

— Pas question, naturellement, de parler d'infantilisme chez cette petite fille de six ans, dont les dix-sept cétostéroïdes sont à 0,7 mg/24 heures, les F.S.H. < 3 U.

— Mais la découverte par le frottis buccal d'un *sexe chromatinien masculin* permet, nous semble-t-il, d'affirmer qu'il s'agit bien d'un syndrome de Turner, et qu'il existe donc une insuffisance gonadique.

En résumé : enfant de six ans, petite taille, anomalies somatiques, insuffisance gonadique affirmée sur la découverte d'un *sexe chromatinien masculin*.

OBSERVATION N° X

(Service de M. le Professeur LAMY)

Patricia, trois jours.

Cette enfant est née sans incidents au terme d'une grossesse normale ; dès la naissance, on a remarqué les malformations pour lesquelles ce nouveau-né est envoyé à l'hôpital. C'est la première-née de parents nor-

maux, non consanguins, dans la famille desquels aucune malformation n'est connue.

Patricia, âgé de trois jours, mesure 47 cm, pèse 3.100 g et présente des malformations évidentes :

— Pterygium colli bilatéral et symétrique, avec deux replis cutanés latéraux très nets ;

— Enorme œdème lymphangiectasique des mains et des pieds ;

— Ongles incurvés ;

— Oreilles implantées bas ;

— Hyperlaxité cutanée.

L'appareil génital externe a la morphologie habituellement observée chez les nouveau-nés de sexe féminin ; l'examen viscéral est négatif et l'examen radiologique retrouve les points d'ossification normalement présents à la naissance.

Le frottis de muqueuse buccale et vaginale : *sexe chromatinien masculin*.

Peut-on parler alors de syndrome de Turner ? Certainement pas si l'on s'en tient à la définition clinique du syndrome, qui exige les trois éléments : insuffisance gonadique, petite taille, anomalies somatiques. Mais il nous semble que la découverte d'un sexe chromatinien masculin chez une enfant présentant ces anomalies très évocatrices permettait de prévoir ce qu'eût été son développement ultérieur. On pouvait donc faire le diagnostic de syndrome de Turner dès un âge où ni le retard de croissance, ni l'insuffisance gonadique n'avaient encore pu se manifester.

L'enfant est morte brusquement six jours après son admission à l'hôpital.

L'examen anatomique a montré un utérus, des trompes, et, à la place des ovaires, de petits fragments fibreux dont l'étude histologique n'est malheureusement pas achevée.

OBSERVATION N° XI

(Service de M. le Professeur LAMY)

Martine, cinq ans.

Nous rapprochons cette observation des précédentes, bien qu'il ne nous soit pas possible actuellement de la ranger de façon certaine dans le groupe des syndromes de Turner.

- A cinq ans, Martine ne mesure que 98 cm (— 9 %) et présente donc une insuffisance staturale modérée.

- On apprend qu'elle avait à la naissance de volumineux œdèmes des mains et des pieds, qui ont disparu progressivement.

On remarque actuellement une implantation basse des oreilles, sans pterygium vrai, une voûte ogivale, des ongles incurvés.

— Frottis buccal : *sexé chromatinien féminin*.

Il n'est donc pas possible d'affirmer, comme dans les *observations n^{os} IX et X*, l'insuffisance gonadique. S'agit-il d'un syndrome de Turner ou d'un « Bonnevie-Ulrich bilatéral » ? Impossible de trancher maintenant.

Si nous éliminons cette dernière observation, restent 10 cas de syndrome de Turner ; ces cas ne comportent aucune particularité clinique notable et les seuls commentaires qui s'imposent concernent le sexe chromatinien ; celui-ci a été trouvé :

— 5 fois *féminin*,

— 5 fois *féminin*,

Sexe chromatinien
dans le syndrome de Turner

Auteurs		Masculin	Féminin
POLANI	1954	3	
WILKINS	1954	6	2
LEMAIRE	1954	1	
GRUMBACH	1955	20	2
MARBERGER	1955	2	
SCHOEN	1955	1	
NEIMANN	1956		3
CARPENTIER	1956	10	2
SUN	1956	6	1
VAGUE	1956	2	
KLOTZ	1956	1	2
<i>Total :</i>		52	12

ce qui tendrait à faire admettre une distribution 1-1, pour autant qu'un chiffre aussi faible permette de se faire une idée. En réalité, si nous ajoutons ces résultats aux 64 observations que nous avons retrouvées, concernant des syndromes de Turner dont on avait déterminé le sexe chromatinien (cf. tableau), nous arrivons à :

17 cas (sexe chromatinien féminin)

contre 57 cas (sexe chromatinien masculin).

Une telle distribution est-elle compatible avec une égale fréquence du syndrome dans les deux sexes ? La comparaison des chiffres observés avec les chiffres attendus dans le cas d'une distribution 1-1 donne X^2 très élevé, de l'ordre de 20 (voir formule) ; il y a donc très peu de chance (moins de 1 sur 100) qu'un tel écart soit dû au seul hasard. Il apparaît donc très peu probable que le syndrome de Turner soit également fréquent dans les deux sexes.

Probabilité d'une égale distribution du syndrome de Turner
dans les deux sexes

$$\chi^2 = \sum \frac{(\sigma - c)^2}{c} = \frac{20^2}{37} + \frac{17^2}{37} \quad 20$$

σ , chiffres observés = 17,54
 c , chiffres attendus = $74/2 = 37$

Nombre de degrés de liberté = 1
Probabilité « 1 %

La conception du syndrome s'est donc profondément modifiée depuis l'application des méthodes de détermination du sexe chromatinien ; on le considérait auparavant comme une agénésie gonadique, avant tout ovarienne, pouvant s'observer à titre exceptionnel dans le sexe masculin ; il apparaît actuellement comme un syndrome complexe, comportant entre autres éléments une agénésie gonadique, le plus souvent testiculaire : sa manifestation précoce, chez l'embryon de quelques semaines explique la différenciation ultérieure dans un sens féminin.

Resterait à expliquer la plus grande fréquence dans le sexe masculin ; on ne peut faire à ce sujet que des hypothèses. Il semble en tout cas n'y avoir aucune différence entre les cas masculins et les cas féminins. Ni la symptomatologie clinique, ni les dosages hormonaux, ni les tendances instinctives ne permettent de les distinguer. Nous aurons à revenir sur ce fait en étudiant l'utilité pratique des méthodes de détermination du sexe chromatinien.

II. - AUTRES INSUFFISANCES GONADIQUES PRIMITIVES OU SECONDAIRES

Dans ces cas, contrairement à ce que l'on observe pour le syndrome de Turner, la détermination du sexe chromatinien n'offre guère de surprises. Il faut cependant faire une place spé-

ciale au syndrome de Klinefelter où la découverte d'un sexe chromatinien féminin pose des problèmes difficiles à résoudre.

OBSERVATION N° XII

(Service de M. le Professeur LELONG)

Rose-Marie, dix-huit ans.

Il s'agit essentiellement d'un infantilisme : absence de règles, vulve d'aspect infantile, absence de développement mammaire, pilosité pubienne très rudimentaire (Pl), apparue à l'âge de dix-sept ans. Le taux des dix-sept cétostéroïdes est de 4 mg/24 heures, les F.S.H. < 20 unités. La coelioscopie a montré un utérus très petit, de même que les ovaires.

En revanche, la taille, petite (156 cm), est dans les limites de la normale, et il n'existe pas de malformations somatiques, en dehors d'un bec de lièvre qui a été opéré.

Il s'agit probablement d'une insuffisance hypophysaire, et le frottis buccal a montré que le sexe chromatinien était celui qu'on attendait : *féminin*.

OBSERVATION N° XIII

(Service de M. le Professeur agrégé Gilbert DREYFUS)

Renée, trente ans.

Là encore, insuffisance hypophysaire probable : l'appareil génital est infantile, ce qui a été confirmé par la coelioscopie (Docteur PALMER). Le développement mammaire est normal, apparu à l'âge de vingt-huit ans, après un traitement oestrogénique, mais les pilosités axillaire et pubienne manquent.

Dix-sept cétostéroïdes : 2,9 mg/24 heures.

F.S.H. < 5 U s.

La taille est à la limite inférieure de la normale (146 cm) et la morphologie corporelle est normale.

Sexe chromatinien féminin.

OBSERVATION N° XIV

(Service de M. le Professeur agrégé Gilbert DREYFUS)

M. N..., 55 ans.

Atrophie testiculaire chez un sujet atteint de maladie de Steinert.

Dix-sept cétostéroïdes : 8 mg/24 heures.

F.S.H. > 50 U s.

Sexe chromatinien masculin.

OBSERVATION N° XV

(Service de M. le professeur agrégé Gilbert DREYFUS)

M. C...

Castration chirurgicale.

Sexe chromatinien masculin.

OBSERVATION N° XVI

(Service de M. le Professeur agrégé Gilbert DREYFUS)

M. F...

Cette observation, présentée à la *Société Médicale des Hôpitaux de Paris*, concerne un homme de vingt-sept ans atteint de syndrome de Klinefelter. La verge et les testicules sont petits, la pilosité très peu développée, mais le comportement social et génital sont ceux d'un homme (érections sans éjaculations).

Dix-sept céstostéroïdes : 9,5 mg/heures.

Folliculine : 10 y/24 heures.

F.S.H. > 50 U s,

ce qui confirme le caractère primitif de cette insuffisance testiculaire.

La biopsie testiculaire révèle une scléro-hyalinose des parois tubulaires (avec conservation relative des éléments sertoliens, mais absence de cellules germinales) et une hyperplasie des cellules interstitielles.

Frottis buccal : *sexu chromatinien féminin.*

Ce résultat rejoint ceux qui ont été publiés par BRODBURY, BUNGE et BOCABELLA (5 cas), et par PLUNKETT et BARR (2 cas); il ne semble pas possible actuellement de leur donner une explication satisfaisante, le développement de testicules chez un sujet de sexe génétique féminin paraissant peu compatible avec nos connaissances actuelles sur les mécanismes de la différenciation sexuelle. Peut-être ce fait est-il dû à une anomalie de la balance génique, mais seule une exploration précise des chromosomes d'un tel individu permettrait de le confirmer ; l'absence d'éléments germinaux dans le fragment testiculaire biopsié ne permet pas, pour l'instant, une telle exploration.

IV. — PSEUDO-HERMAPHRODISMES FEMININS

Le pseudo-hermaphrodisme se définit classiquement par la présence de gonades d'un sexe chez un sujet présentant l'aspect extérieur du sexe opposé ; il s'agit donc ici de sujets d'aspect

plus ou moins masculin, porteurs d'ovaires. L'hyperfonctionnement cortico-surrénal est l'une des principales causes de cet état; il réalise en effet une stimulation androgénique qui, selon qu'elle intervient plus ou moins tôt, aboutit à des résultats différents. Précoce, elle perturbe la différenciation sexuelle du fœtus et provoque un pseudo-hermaphrodisme vrai : le syndrome de Debré-Filiger n'en est qu'une forme spéciale, où l'hyperfonctionnement androgène se double d'une insuffisance minéralo-corticoïde. Plus tardive, elle aboutit seulement à une virilisation, que nous ne faisons entrer dans le cadre du pseudo-hermaphrodisme qu'en l'élargissant artificiellement.

OBSERVATION N° XVII

(Service de M. le Professeur LAMY)

Martine, cinq ans.

L'hypertrophie du clitoris, constatée dès la naissance, est considérable, et les grandes lèvres, plissées, ont un aspect franchement scrotal; l'orifice urétral est seul visible; il existe quelques poils pubiens, mais pas de développement mammaire.

Le taux des dix-sept cétostéroïdes est élevé : 22 mg/24 heures, cependant que celui des gonadostimulines est normal.

Frottis buccal : *sexe chromatinien féminin*, confirmé d'ailleurs par la biopsie de peau (Professeur agrégé NEZELOF).

OBSERVATION N° XVIII

(Service de M. le Professeur DEBRÉ)

Patrick, deux ans.

Cet enfant, hospitalisé dès les premiers jours de la vie à l'occasion de vomissements qui avaient entraîné une déshydratation dramatique, a été déclaré comme garçon. Il existe en effet un clitoris d'aspect pénien; au-dessous de celui-ci, un orifice urétral dans lequel débouche le conduit vaginal. Il mène à un utérus et à des trompes.

L'exploration biologique confirme le diagnostic de syndrome de Debré-Filiger en révélant l'hyperfonctionnement androgène avec insuffisance minéralo-corticoïde :

17 C.S. : 9,5 mg/24 heures.

Na : 2,90.

K : 350 mg.

Sexe chromatinien féminin.

OBSERVATION N° XIX

(Service de M. le Professeur agrégé JOSEPH)

Daniel, trois mois.

Là encore, des vomissements incoercibles, un état de déshydratation suraiguë ont mis en danger la vie de l'enfant dès les premiers jours et motivé son hospitalisation ; la morphologie des organes génitaux externes était telle que cet enfant pouvait être très légitimement reconnu comme un garçon : verge d'aspect normal, scrotum à peine rudimentaire sans testicules palpables ; mais l'uréthro-cystographie révélait un sinus uro-génital et dessinait la cavité vaginale.

Là encore : hyponatrémie : 3 g et hyperkaliémie : 400 mg.

Sexe chromatinien féminin.

OBSERVATION N° XX

(Service de M. le Professeur agrégé DECOURT)

Michel, treize ans.

Cet enfant a toujours été considéré comme un garçon et élevé comme tel, malgré la morphologie des organes génitaux externes qui est bien celle d'un pseudo-hermaphrodisme féminin : clitoris hypertrophié, sinus uro-génital... et ceci jusqu'à l'apparition des premières règles. Il semble d'ailleurs bien adapté à sa condition masculine : ses goûts, ses occupations sont ceux d'un garçon de son âge.

Dix-sept céstostéroïdes > 80 mg/24 heures.

Frottis buccal : *sexu chromatinien féminin.*

OBSERVATIONS N° XXI, XXII, XXIII

(Service de M. le Professeur agrégé Gilbert DREYFUS)

Elles concernent trois femmes adultes, atteintes de virilisme par hyperfonctionnement cortico-surrénal.

Sexu chromatinien féminin.

Ainsi, dans ces observations, l'aspect extérieur plus ou moins masculin n'est que l'effet d'influences hormonales anormales ; il s'agit bien de femmes, ce que vient confirmer la détermination du sexe chromatinien. Ceci amène parfois à poser des problèmes pratiques, celui-ci en particulier : faut-il corriger les erreurs, souvent bien légitimes, commises dans de tels cas sur le sexe assigné, et rétablir les enfants dans leur sexe réel ? Il paraît impossible de donner à ce problème une solution d'ensemble, chaque cas comportant des particularités qui imposent une dis-

cussion toujours nouvelle. L'âge apparaît comme un élément primordial dans cette discussion : ainsi, si les nourrissons de nos observations n^{os} 18 et 19 doivent certainement être rétablis dans leur sexe féminin réel, une telle décision apparaît très discutable pour l'adolescent de l'observation n^o 20. Une fois de plus s'y manifeste la discordance fréquente entre le sexe psychique et les autres éléments de la sexualité, et cette discordance mérite d'être considérée.

IV. — PSEUDO-HERMAPHRODISMES MASCULINS

C'est théoriquement la présence de testicules chez un sujet dont l'aspect extérieur est féminin.

OBSERVATION N^o XXIV

(Service de M. le professeur LELONG)

Lionel, six ans.

Cet enfant, déclaré comme garçon, présente une morphologie génitale externe assez incertaine : il existe une verge, ou un clitoris de la taille d'une verge, sans méat ; le méat se trouve 5 mm en arrière, et l'uréthro-cystographie dessine une cavité qui rassemble à un vagin.

En définitive, l'aspect est plutôt celui d'un pseudo-hermaphrodisme féminin. Les dosages hormonaux donnent des résultats normaux, avec des F.S.H. < 5 U s.

La laparotomie exploratrice semble confirmer le diagnostic de pseudo-hermaphrodisme féminin : elle montre en effet un utérus, deux trompes turgescents qui se terminent sur deux masses gonadiques ovoïdes, régulières. Un prélèvement peut être fait sur ces gonades, en vue d'examen histologique, et celui-ci révéla que ces gonades avaient une structure de testicule, venant ainsi confirmer le résultat apparemment paradoxal du frottis buccal : *sexe chromatinien masculin*.

Cette observation rejoint ce qui a été décrit par WILKINS et DEAMER sous le nom de « féminisation testiculaire » ; on ne possède pas encore d'explication absolument satisfaisante de ces cas ; plusieurs hypothèses peuvent rendre compte de la différenciation sexuelle féminine chez des sujets porteurs de testicules :

— insuffisance fonctionnelle de ces testicules pendant la vie fœtale ; la féminisation autonome ou dirigée par les œstrogènes maternels se produirait alors malgré eux ;

— sécrétion d'œstrogènes par ces testicules du fait d'une viciation du métabolisme des hormones sexuelles ;

— insensibilité des récepteurs à l'hormone mâle.

OBSERVATION N° XXV

(Service de M. le Professeur agrégé Gilbert DREYFUS)

M. B...

Pseudo-hermaphrodisme masculin.

Sexe chromatinien masculin.

OBSERVATION N° XXVI

(Service de M. le Docteur CLÉMENT)

Christian, quatre mois.

Hypospadias vulviforme.

Sexe chromatinien masculin.

OBSERVATION N° XXVII

(Service de M. le Professeur agrégé Gilbert DREYFUS)

M. N...

Ce dernier cas d'intersexualité sort du cadre des pseudo hermaphrodismes, à moins que l'on ne considère le vêtement comme un « aspect extérieur » valable. Il s'agit en effet d'un cas de transvestisme.

Sexe chromatinien masculin.

L'étude de ces différentes observations fait bien ressortir un fait essentiel : le sexe chromatinien constitue un aspect autonome de la sexualité, et qui mérite d'être considéré en même temps que les autres aspects dans l'appréciation des états intersexuels. Il possède en effet une existence propre et nous n'en voulons pour preuve que sa discordance éventuelle avec tous les autres éléments de la sexualité. Nous avons pu rencontrer ainsi :

— Discordance entre sexe chromatinien et *sexe gonadique* : c'est le cas du syndrome de Klinefelter de notre observation n° 16. Une telle discordance est certainement rare si l'on considère le mécanisme de la différenciation sexuelle.

— Discordance entre sexe chromatinien et *sexe gonaphorique* : c'est bien plus fréquent (obs. 3, 7, 8, 9, 10, 16, 24).

— Discordance entre sexe chromatinien et *sexe assigné* : elle se retrouve comme il fallait s'y attendre dans les mêmes cas, et en plus dans les observations n^{os} 18, 19, 20.

— Discordance entre sexe chromatinien et *sexe psychique* : elle est également très fréquente ; parmi nos 10 cas de syndrome de Turner, l'orientation psycho-sexuelle a toujours été trouvée nettement féminine, quel que soit le sexe chromatinien. Nos observations n^{os} 20 et 27 sont encore des exemples de cette discordance.

— Discordance entre sexe chromatinien et *sexe somatique* : elle est également nette dans la plupart des cas de pseudo-hermaphrodisme féminin.

— Discordance entre sexe chromatinien et *sexe hormonal* : elle est manifeste en cas d'hyperfonctionnement cortico-surrénal.

— Sexe chromatinien et *sexe germinal* : cette dernière notion, définie par le type de gamète que peut produire l'individu, ne put malheureusement être déterminée dans tous les cas, car beaucoup d'états intersexuels vont de pair avec une stérilité. Tout ce que l'on peut dire à ce propos, c'est qu'on n'a pas encore observé de discordance, par exemple, de sujet de sexe chromatinien féminin qui produirait des spermatozoïdes ; cela semble assez naturel si on considère les rapports probablement très étroits entre sexe chromatinien et sexe génétique. Le sexe germinal est en effet étroitement lié lui-même au sexe génétique.

Ainsi apparaît donc l'autonomie de la notion de sexe chromatinien, qui ne concorde obligatoirement avec aucun des autres éléments considérés de la sexualité. Deux conséquences pratiques en découlent :

— Intérêt de la détermination du sexe chromatinien dans le diagnostic des états intersexuels ;

— Nécessité d'une grande prudence dans son interprétation : les possibilités pratiques d'un individu, dans le domaine de la sexualité (qui sont surtout fonction de la morphologie génitale externe), son orientation psycho-sexuelle prendront généralement le pas sur son sexe chromatinien, en ce qui concerne la décision éventuelle d'un changement du sexe assigné.

CHAPITRE V

Essai d'interprétation de la notion de sexe chromatinien

Nous n'avons fait jusqu'à présent qu'effleurer ce problème, qui peut se formuler ainsi :

- A quoi correspondent les masses de « chromatine sexuelle » et le « drumstick » ?
- Qu'est-ce que le sexe chromatinien ?
- Se confronte-il avec le sexe génétique ?

Dès 1949, BARR et BERTRAM s'étaient posé ces questions et avaient émis l'hypothèse que la « sex chromatin » correspondait aux chromosomes X. Le rapprochement est évidemment séduisant :

— *D'un côté, la chromatine sexuelle* : une masse chromatinienne, assez volumineuse, qui prend les colorations de l'acide désoxyribonucléique, dont l'aspect et la position peuvent varier suivant les différentes phases d'activité cellulaire, qui est enfin spécifique du sexe féminin.

— *De l'autre*, les chromosomes sexuels de la femme, XX, deux chromosomes volumineux, bien plus volumineux que le chromosome Y qui accompagne l'unique X de l'homme. Comme tous les chromosomes, ils ne sont naturellement visibles qu'au cours des différentes phases de la division cellulaire, grâce à un enroulement en spirale serrée du filament, et à son revêtement par une couche d'acide nucléique : ces deux phénomènes ont pour résultat un épaississement considérable des chromo-

sômes qui deviennent alors accessibles à nos techniques d'investigation. Après la mitose, les chromosomes se déroulent, perdent leur charge en acide nucléique et cessent alors pendant l'interphase d'être visibles pour nous ; cette éclipse n'est évidemment qu'une apparence, la génétique nous apportant de multiples preuves de la pérennité des chromosomes.

Fait particulier : les chromosomes sexuels ont tendance à l'*hétéropycnose* : c'est-à-dire qu'ils possèdent par rapport aux autosomes une région hétérochromatique anormalement grande ; celle-ci résiste à la dés spiralisation qui se produit habituellement après l'anaphase, et conserve une certaine charge en acide nucléique. Ceci a pu être observé directement chez l'animal, en suivant les différentes étapes de la spermatogenèse : on voit ainsi le complexe XY, très dense, former un « nucléole chromatinien » tandis que les autosomes ont déjà perdu leur visibilité.

Il est évidemment tentant de rapprocher ces deux ordres de fait : les portions hétérochromatiques des 2 X, qui ont résisté à la dés spiralisation et conservé leur acide nucléique, s'accoleraient pour former une masse de chromatine sexuelle facilement identifiable, à l'interphase ; au contraire, chez l'homme, Y étant petit et ayant peut-être moins tendance à s'accoler à l'X, les masses chromatiniennes resteraient à la limite de la visibilité.

Ce n'est évidemment qu'une hypothèse, très vraisemblable car elle s'appuie sur des données cytologiques de plus en plus précises, mais non encore démontrée : entre l'histoire des chromosomes sexuels et celle de la sex chromatine, il persiste un hiatus, un instant inconnu et qui le restera jusqu'à ce qu'on puisse observer directement le passage de l'un à l'autre. Ce sera peut-être possible grâce aux méthodes de culture de tissus ; pour l'instant, les arguments indirects qui permettent d'assimiler la chromatine sexuelle aux 2 X semblent extrêmement solides, et on peut donc admettre que *le sexe chromatinien se confond très vraisemblablement avec le sexe génétique*.

Ceci amène à poser une autre question : si la chromatine sexuelle correspond vraiment à un aspect cytologique des hétérochromosomes, pourquoi ne se trouve-t-elle pas dans tous les noyaux chez la femme ? Pourquoi la voit-on dans quelques

noyaux chez l'homme (d'après certains auteurs) ? En réalité, il faut tenir compte de plusieurs faits :

— *Chez la femme*, les noyaux recueillis par frottis ne sont pas tous en bon état, ni également accessibles à l'observation.

L'hétéropycnose n'est pas un phénomène général, ni dans son existence, ni dans ses modalités, et elle peut se produire de façon différente dans les cellules voisines.

Les cellules recueillies peuvent être plus ou moins éloignées de la mitose qui leur a donné naissance : il est possible que la chromatine sexuelle perde peu à peu sa visibilité.

Les conditions expérimentales influencent, nous l'avons vu, le nombre apparent de ces masses.

Enfin et surtout, ce qu'on appelle « sex chromatin » n'est probablement que l'aspect le plus caractéristique d'un phénomène général ; sans doute, le « satellite nucléolaire » a-t-il la même signification et correspond-il lui aussi aux 2 X. Il est vraisemblable que le fait d'être accolé à la membrane n'a rien d'obligatoire et conditionne seulement une observation plus facile (fig. 5).

Il ne faut donc pas s'étonner de ne pas trouver la chromatine sexuelle dans tous les noyaux ; cela ne constitue pas une objection théorique à son identification aux chromosomes X, ni une gêne pratique dans la détermination du sexe génétique.

— *Chez l'homme*, nous n'avons pour notre part jamais observé de particules de sex chromatin. Celles-ci ont cependant été décrites dans les frottis, à titre exceptionnel (MARBERGER, BOCCABELLA et NELSON, et surtout dans les biopsies de peau, où MOORE, GRAHAM et BARR les trouvent dans 5 % des noyaux. Il faut alors admettre que pendant certaines phases d'activité cellulaire (formation du matériel de Nissl), la chromatine sexuelle de l'homme formée par X et Y peut augmenter jusqu'à devenir visible.

Conclusions

Appuyés sur les travaux de BARR et BERTRAM, des procédés histologiques (biopsie de peau) ou cytologiques (examen des polynucléaires du sang et surtout frottis de muqueuse), permettent, par la recherche des masses de « chromatine sexuelle », la détermination d'un « sexe chromatinien ».

Une nouvelle technique de coloration et d'interprétation des frottis buccaux, très simple et très rapide, a été testée sur 180 sujets normaux : la chromatine sexuelle y apparaît rigoureusement spécifique du sexe féminin.

Par cette méthode, le sexe chromatinien a été déterminé dans 27 cas d'insuffisance gonadique ou d'intersexualité qui se répartissent ainsi :

- 11 cas de syndrome de Turner,
- 5 autres cas d'insuffisance gonadique,
- 7 cas de pseudo-hermaphrodisme féminin,
- 4 cas de pseudo-hermaphrodisme masculin.

Dans les 10 cas où le diagnostic de Syndrome de Turner pouvait être affirmé, le sexe chromatinien a été trouvé 5 fois masculin et 5 fois féminin ; ces chiffres peuvent être utilement rapprochés des chiffres déjà publiés, qui font apparaître une nette prédominance masculine.

Il est intéressant de confronter la notion de sexe chromatinien aux autres éléments de la sexualité : des arguments indirects mais très probants permettent de l'assimiler avec beaucoup de vraisemblance à celle de sexe chromosomique ou génétique. Mais l'application des méthodes cytologiques de détermination du sexe, et l'interprétation de leurs résultats nécessitent une grande prudence : ce n'est là, en effet, qu'un des éléments de

la sexualité. Et si le sexe génétique, premier déterminé en date, et inducteur des autres étapes de la différenciation sexuelle, peut être légitimement considéré comme le sexe « vrai », il est cependant parfois préférable de le laisser ignorer.

Au total, l'avantage de ces méthodes est souvent plus théorique que pratique : elles font mieux comprendre les mécanismes de la détermination et de la différenciation sexuelle, éclairent la physiopathologie de certains états d'intersexualité. Ces avantages apparaîtront mieux quand des travaux plus poussés auront précisé certains points (recherche d'un aspect analogue à la chromatine sexuelle chez des animaux polyploïdes, observation directe des chromosomes sexuels humains, mise en évidence d'une anomalie de la balance génique chez certains intersexués).

Vu, le Doyen :
BINET

Vu, le Président de Thèse :
LAMY

Vu et Permis d'imprimer,
le Recteur de l'Académie de Paris :
SARRAILH

Bibliographie

- ADAMSTONE. — Rapport préliminaire sur l'étude des chromosomes humains dans un embryon de 8,5 mm. (*Anat. Rec.*, 1930, 44, 232.)
- ALBEAUX-FERNET, DERIBREUX, TCHEKOF, BREANT. — Le syndrome de syndrome de Turner. A propos de cinq observations personnelles. (*Presse Méd.*, 1951, 15, 285.)
- AZERAD, GRUPPER, NATAF, HAUSSET, BOURILLON. — Syndrome de Turner associé à un rétrécissement mitral. (*Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1948, 33, 1148.)
- BARR. — Morphologie des noyaux épidermiques chez les hermaphrodites. (*Anat. Rec.*, 1954, 118, 280.)
- BARR. — Note sur l'application de la biopsie de peau au diagnostic du sexe chromosomique chez les hermaphrodites. (*Surg. Gynec. Obst.*, 1954, 99, 1, 184.)
- BARR. — Le diagnostic du sexe chromosomique par biopsie de peau, en pratique clinique. (*Anat. Rec.*, 1955, 121, 587.)
- BARR et BERTRAM. — Différence morphologique entre les neurones mâle et femelle et comportement du satellite nucléolaire pendant la synthèse nucléoprotéique accélérée. (*Nature*, 1949, 4148, 676.)
- BARR, BERTRAM, LINDSAY. — Morphologie de la cellule nerveuse suivant le sexe. (*Anat. Rec.*, 1950, 107, 283.)
- BARR, HOBBS. — Sexe chromosomique chez les travestis. (*Lancet*, 1954, 1109.)
- BROMWICH. — Hermaphroditisme vrai. (*Brit. Med. Journal*, 1955, 4910, 395.)
- BRUSA. — A propos de la structure du noyau de la cellule nerveuse. (*Anat. Anz.*, 1952, 98, 343.)
- CARPENTIER, STOLTE, VISCHERS. — Détermination du sexe génétique par frottis vaginal. (*J. Clin. Endoc. Métab.*, 1956, 16, 1, 155.)
- COIDAN. — Les corps paranucléolaires dans les neurones des mammi-fères. (*J. of Comp. Neurol.*, 1952, 97, 61.)

- CRUICKSHANK. — Sexe des tératomes médiastinaux. (*Lancet*, 1955, 1, 253.)
- DAVIDSON, SMITH. — Différence liée au sexe dans la morphologie des polynucléaires neutrophiles. (*Brit. Med. J.*, 1954, 2, 6.)
- DECOURT, MICHARD, LOUCHARD, DOUMIC. — Dysgénésie gonadique avec aplani génitale et morphologique eunuchéide chez un sujet apparemment féminin, mais de sexe génétique masculin. (*Ann. d'Endocrine*, 1956, 17, n° 1, p. 60.)
- Gilbert DREYFUS. — Syndrome de Turner. (*Paris Méd.*, 1949, 32, 395.)
- Gilbert DREYFUS, SAVOIE, SEBAOUN, BELAISCH, THIRIEZ. — Découverte d'un sexe génétique féminin chez un mâle hypoandre présentant les critères d'un syndrome de Klinefelter. (*Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1956, n° 21, p. 650.)
- EMERY, Mac MILLAN. — Observations sur la chromatine sexuelle de l'épiderme humain et la valeur de la biopsie de peau dans la détermination du sexe. (*J. Path. Bact.*, 1954, 68, 1, 17.)
- EZES. — Infantilo-nanisme avec agénésie ovarienne et rétrécissement de l'isthme de l'aorte. Syndrome d'agonadisme dystrophique congénital. (*Annales d'Endocr.*, 1949, 10, 258.)
- GRAHAM. — Chromatine sexuelle dans les cellules du chat. (*Anat. Rec.*, 1954, 119, 469.)
- GRAHAM, BARR. — Différence liée au sexe dans la morphologie des noyaux des cellules somatiques du chat. (*Anat. Rec.* 1952, 112, 709.)
- GRIVAUX. — Le syndrome de Turner dans le sexe masculin. (*Semaine des Hôpitaux*, 1950, 33, 1558.)
- GROSS. — Anomalies du développement sexuel. (*Pediatrics*, 1955, 16, 3, 303.)
- GRUMBACH, Van Wyk, WILKINS. — Sexe chromosomique dans les dysgénésies gonadiques. (*J. Clin. Endoc. Métab.*, 1955, 15, 10, 1161.)
- GUINET, MATHIEU, TATIN. — Etude histologique de l'ovaire dans un cas de Turner. (*Ann. d'Endoc.*, 1954, 15, 4, 499.)
- J. L. HAMPSON, J. G. HAMPSON, MONEY. — Le syndrome d'agénésie gonadique avec sexe chromosomique masculin chez les filles : étude psychologique. (*Bull. J. Hopkins*, 1955, 97, 3, 207.)
- H. et M. HINGLAIS. — Le diagnostic chromosomique du sexe chez l'adulte. (*Presse Méd.*, 1955, 63, 17.)
- HIN TJIO, LEVAN. — Le nombre des chromosomes de l'homme. (*Hereditas*, 1956, 42.)

- HSU. — Chromosomes « in vitro ». (*J. of Hered.*, 1952, 4, 167.)
- HSU, HOOKS, POMERAT. — Détermination du sexe dans les tissus humains. (*Texas Rep. on Biol. Med.*, 1953, 11, 4, 585.)
- HSU, POMERAT. — Chromosomes « in vitro ». (*J. of Hered.*, 1953, 4, 1, 23.)
- HUNTER, LENNOX. — Sexe des tératomes. (*Lancet*, 1954, 2, 633.)
- HUNTER, LENNOX, PEARSON. — (*Lancet*, 1954, 1, 373.)
- JOST. — Recherches sur la différenciation sexuelle de l'embryon de lapin. (*Arch. Anat. Micro. Morph. Exp.*, 1947, XXXVI.)
- KING, BEAMS. — Chromosomes sexuels de l'homme. (*Anat. Rec.*, 1936, 65, 165.)
- KLOTZ, FOURNIER. — La place de l'agénésie ovarienne dans le syndrome de Turner. (*Ann. d'Endoc.*, 1954, 15, 2, 139.)
- H. P. KLOTZ, MERGER, AVRIL. — Syndrome de Turner chez deux sœurs issues de cousins germains. (*Ann. d'Endocrine*, 1956, 17, n° 1, p. 43.)
- H. P. KLOTZ, GORINS, SORS. — Syndrome de Turner et sexe génétique. (*Ann. d'Endocrine*, 1956, 17, n° 1, p. 47.)
- LAMY, FREZAL, THIRIEZ. — Détermination du sexe chromatinien dans dix cas de syndrome de Turner. (*Soc. Médicale des Hôp. de Paris*, séance du 15-2-1957.)
- LAMY. — Précis de génétique médicale. (Doin, 1952.)
- LEMAIRE, HOUSSET, MICHARD, SORS. — Dysgénésie gonadique et sexe génétique. (*Presse Médicale*, 1955, 86, 1785.)
- L'HÉRITIER. — Traité de génétique (P.U.F., 1954.)
- MARBERGER, NELSON. — Différence liée au sexe dans les noyaux épidermiques de peau humaine. (*Anat. Rec.*, 1954, 118, 399.)
- MARBERGER, BOCCABELLA, NELSON. — Frottis buccal pour la détermination du sexe chromosomique. (*Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1955, 89, 3, 488.)
- MARBERGER, NELSON. — Différence dans les noyaux de peau humaine. (*J. Clin. Endoc. Métab.*, 1954, 14, 7, 768.)
- J. MARIE, SEE, BARCAT, PETTE. — Présentation d'une enfant atteinte de maladie de Turner-Albright. (*Arch. Fr. Pédiatrie*, 1950, 2, 153.)
- MONEY, HAMPSON. — Hermaphrodisme : recommandations concernant la déclaration et les changements de sexe. (*Bull. J. Hopkins*, 1955, 97, 4, 284.)

- MOORE, BARR. — Morphologie des noyaux chez les mammifères, avec référence spéciale à la chromatine sexuelle. (*J. of Comp. Neur.*, 1953, 98, 213.)
- MOORE, BARR. — Frottis buccaux pour la détection du sexe chromosomique. (*Lancet*, 1955, 6880, 57.)
- MOORE, GRAHAM, BARR. — Morphologie nucléaire suivant le sexe dans les cellules nerveuses de différentes espèces, et dans divers tissus du chat. (*Anat. Rec.* 1951, 109, 403.)
- MOORE, GRAHAM, BARR. — Chromatine sexuelle chez les freemartins. (*Anat. Rec.*, 1955, 121, 442.)
- MYLLE, GRAHAM. — Chromatine sexuelle dans les neurones du cortex frontal et des ganglions sympathiques. (*Anat. Rec.*, 1954, 118, 402.)
- NEIMANN, PIERSON, de WYN. — Aperçu sur la différenciation sexuelle : les nouvelles méthodes cytologiques dans le diagnostic du sexe génétique. Leurs applications cliniques. (*Semaine des Hôp.*, 1956, 20, 3, 1132.)
- NEIMANN, PIERSON, LASCOMBES. — Le pseudo-hermaphrodisme par hyperplasie congénitale des surrénales. (*Arch Fr. Pédiatrie*, 1956, XIII, 6, 596.)
- PERRAULT, KLOTZ, HOUSSET. — Deux cas de syndrome de Turner avec surdi-mutité dans une même fratrie. (*Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1951, 3, 79.)
- POLANI, HUNTER, LENNSX. — Sexe chromosomique dans le syndrome de Turner avec coarctation. (*Lancet*, 1954, 121.)
- POLANI, MAGNUS. — Sexe chimique de la peau dans l'agénésie ovarienne. (*Lancet*, 1955, 6876, 1202.)
- PRINCE, GRAHAM, BARR. — Morphologie nucléaire suivant le sexe chez « Macaccus Rhesus ». (*Anat. Rec.*, 1955, 122, 153.)
- SACHS. — Le sex linkage et les chromosomes sexuels de l'homme. (*Ann. Eugenics*, 1954, 18, 3, 255.)
- SCHULTZ, SAINT-LAWRENCE. — Etude cytologique du chromosome nucléaire de l'homme (*J. of Hered.*, 1949, 40, 31.)
- SEVERINGHAUS. — Chromosomes sexuels chez un intersexué. (*Amer. J. of Anat.*, 1942, 70, 73.)
- SOULIÉ. — Agénésie ovarienne et myocardite. (*Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1953, 28, 975.)
- SUN, RAKOFF. — Le frottis de sang dans la détection du sexe chromosomique. (*J. Clin. Endoc. Métab.*, 1956, 16, 1, 55.)

- TAVARES. — Le sexe des cellules des tératomes. (*Lancet*, 1955, 1, 948.)
- THIRIEZ. — A propos des méthodes de détermination du sexe chromosomique. (*Presse Médicale*, 1956, 64, 56, 1312.)
- TURNER. — Agénésie ovarienne. — In SOSKIN. (*Progress in Clin. Endocr.*, 1950, p. 340.)
- VAGUE, PICARD, VITRY. — Etude cytologique de la chromatine sexuelle dans diverses endocrinopathie. (*Ann. d'Endocr.*, 1956, 17, n° 1, p. 51.)
- WILKINS, GRUMBACH, Van WYK. — Sexe chromosomique dans l'agénésie ovarienne. (*J. Clin. Endoc. Métab.*, 1954, 14, 10, 1270.)
- YANEVA, NETTER. — Le diagnostic du sexe chromosomique par les frottis buccaux et uréthraux. (*Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1956, 3, 168.)

